

М.Е. Маменко

Маменко Марина Евгеньевна — профессор кафедры педиатрии № 2  
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

# Азитромицин — место в педиатрической практике

## Место и роль антибиотиков в современной клинической практике

Антибиотики (АБ) — один из наиболее эффективных классов препаратов, спасший максимальное количество жизней за всю историю человечества. АБ широко применяются врачами разных специальностей, но все же зачастую их назначение неоправданно: в ряде клинических ситуаций антибактериальные препараты не имеют точки приложения, к примеру в терапии вирусных инфекций. Главная задача врача для того, чтобы сохранить эффективность этого класса препаратов и дать им возможность еще долгие годы спасать человеческие жизни при тяжелых бактериальных инфекциях, — не назначать АБ в случаях, когда очевидна вирусная природа заболевания (поскольку у вирусов нет ни единой точки приложения для антибактериальных препаратов), не допускать полипрагмазии, назначая при легком течении инфекции сразу несколько АБ и выбирая ту молекулу, которая в конкретной клинической ситуации создаст максимальный эффект и при этом нанесет как можно меньше вреда пациенту.

За несколько десятилетий (а на самом деле АБ появились в распоряжении врачей относительно недавно — лишь с середины прошлого столетия) сформировалось такое огромное количество резистентных штаммов бактерий, что к настоящему времени описано множество случаев гибели пациентов ввиду невозможности подобрать ни один антибактериальный препарат, способный побороть инфекцию.

Говоря об «идеальном» АБ, подразумеваем молекулу:

- активную в отношении ключевых возбудителей самых разнообразных бактериальных инфекций, в том числе резистентных штаммов;
- обеспечивающую оптимальные для подавления возбудителей и профилактики развития резистентности концентрации в очаге инфекции;
- обладающую клинической и бактериологической эффективностью, доказанной в контролируемых клинических исследованиях;
- характеризующуюся хорошим профилем безопасности и удобством применения;
- имеющую оптимальное соотношение «цена — качество».

Увы, до настоящего времени такой АБ не создан: любой АБ токсичен, практически всегда создавая опасность для макроорганизма, и не существует ни одной молекулы, которая бы одинаково эффективно подавляла рост самых разнообразных возбудителей. Тем не менее в целом ряде клинических ситуаций АБ жизненно необходимы, и именно они являются эффективным инструментом в руках врача, которым можно (и нужно) работать.

## Антибиотики, применяемые при инфекциях респираторного тракта у детей

АБ, разрешенные к применению в амбулаторной педиатрической практике при инфекциях респираторного тракта у детей, подразделяют на две группы:

1. Бета-лактамы АБ (амокксициллин, амоксициллин/клавулановая кислота, цефалоспорины).

2. Макролиды (14-, 15-, 16-членные).

Именно эти группы выделяют мировые эксперты, исходя из позиций максимальной эффективности при респираторных инфекциях у детей (поскольку чаще всего эти АБ применяют именно для терапии респираторных инфекций) и максимальной безопасности (низкой токсичности). Кроме того, многие молекулы применяют четко для воздействия на наиболее распространенные возбудители, например стрептококки (из представителей типичной микрофлоры *Streptococ-*

*cus pneumoniae* (*Str. pneumoniae*) и бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) по-прежнему чаще всего вызывают инфекции), а также хламидии и микоплазмы — главные представители атипичной микрофлоры, вызывающие особенные инфекции у детей, требующие назначения особого класса антибактериальных препаратов. Принципиальное отличие атипичных возбудителей от типичных в том, что они нуждаются в клетке хозяина для продолжения размножения и собственного жизненного цикла, а значит и АБ, направленные на борьбу с такими атипичными возбудителями, должны быть особенными — также проникающими внутрь человеческой клетки. Таким классом АБ являются макролиды.

Из бета-лактамов АБ самым назначаемым в мире по-прежнему остается **амоксциллин**. Несмотря на то что этой молекулой врачи пользуются уже не одно десятилетие, этот препарат является препаратом протокольного выбора в терапии многих заболеваний, вызываемых стрептококками. Самой назначаемой молекулой класса макролидов остается **азитромицин**. Именно его в качестве препарата выбора в терапии тех или иных инфекций чаще всего указывают в рецептах врачи разных специальностей. Так, по данным IMS Health за 2009 г., в США выписано 53,8 млн рецептов азитромицина (5-е место среди всех лекарственных препаратов) и 49,2 млн — амоксициллина (9-е место). Несколько реже назначают амикацин, ко-тримоксазол, цефалексин, фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин), феноксиметилпенициллин, доксициклин (Bartholow M., 2010).

## Макролиды: особенности класса, преимущества применения. Азитромицин

Макролиды стали доступны в клинической практике почти сразу же после открытия пенициллинов. В 1950 г. появилась первая молекула этого класса — пикромицин, который также, как и пенициллина, имел грибковое происхождение, в 1952 г. внедрены в клиническую практику эритромицин и карбомицин. Макролиды синтезируются грибковыми микроорганизмами (*Streptomyces spp.*) и некоторыми видами бактерий (*Arthrobacter spp.*). Ранние макролиды (1950–1970 гг.) — эритромицин, олеандомицин, спирамицин, джозамицин — достаточно быстро формировали резистентность; молекулы появлялись и уходили с рынка, поскольку бактерии, вызывающие респираторные инфекции, становились к ним нечувствительны. Однако фармацевтические технологии позволили создать и те молекулы, которыми врачи пользуются достаточно длительное время. Удачный представитель макролидов с длительной историей применения — азитромицин, уже несколько десятилетий широко применяемый в клинической практике и представляющий эффективный инструмент в борьбе с респираторными инфекциями.

Макролиды — класс АБ, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо, к которому присоединяется разное количество атомов азота, и в зависимости от этого молекула бывает разного размера. Все макролиды оказывают бактериостатический эффект; в высоких концентрациях могут обладать и бактерицидным действием на БГСА, *Str. pneumoniae*, возбудителей коклюша и дифтерии. Подавляя синтез белка в рибосомах бактериальной клетки, они не дают последней воспроизводиться и вызывают ее гибель, что составляет основу бактерицидного эффекта. Установлено, что макролиды не только не подавляют иммунитет и не вызывают иммуносупрессии, но обладают иммуномодулирующими свойствами, помогая организму активизировать механизмы саногенеза и бороться вместе с АБ против респираторных агентов. Этот класс АБ обладает также умеренной противовос-

палительной активностью, что важно при наличии в организме острого или хронического воспалительного процесса, который может быть локализован в самых разных очагах.

К общим свойствам макролидов относят:

1. Активность в отношении как типичных (грамположительные кокки — стрептококки, стафилококки), так и атипичных (микоплазмы, хламидии, легионеллы) возбудителей. В отношении последних совершенно неэффективны бета-лактамы АБ, поскольку они не проникают внутрь человеческой клетки. Макролиды же не только сохраняют активность в отношении типичных возбудителей, но и при этом оказывают эффект на атипичную флору.
2. Достижение высоких концентраций в тканях (в 5–10–100 раз превышающих таковые в плазме крови).
3. Низкая токсичность (один из самых безопасных классов АБ).
4. Отсутствие перекрестной аллергии к бета-лактамам АБ, что дает возможность достаточно широко применять их у пациентов с аллергической настроенностью организма, у которых достаточно часты аллергические реакции на пенициллины и цефалоспорины.
5. У 14-членных макролидов — взаимодействие с теофиллином, карбамазепином, циклоспорином, цизапридом.
6. Постантибиотический эффект — длительное подавление жизнедеятельности бактерий после их кратковременного контакта с АБ. Хотя указанный эффект присутствует также у фторхинолонов, аминогликозидов и тетрациклинов, эти классы препаратов не столь широко используют в амбулаторной практике, в отличие от макролидов. Собственно, из всех наиболее широко применяемых в повседневной педиатрической практике препаратов постантибиотический эффект присущ только макролидам. В основе эффекта — необратимые изменения в рибосомах микробов, вследствие чего антибактериальное действие препарата увеличивается на срок, необходимый для ресинтеза новых функциональных белков микробной клетки. Этот эффект наиболее выражен в отношении *Str. pneumoniae*, а также *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Str. pyogenes* и *Legionella pneumophila*.

В зависимости от размера молекулы макролиды классифицируют на 3 группы (табл. 1). Самые мелкие молекулы были разработаны первыми. Наиболее активно применяемым врачами общей практики природным макролидом был эритромицин, который, однако, достаточно быстро индуцировал повышение резистентности, в результате чего эта молекула была потеряна для широкого использования. Полусинтетические аналоги эритромицина — 14-членные молекулы (klarитромицин, рокситромицин) — по-прежнему применяются в клинической практике в терапии респираторных инфекций, однако в тех ситуациях, когда их назначали слишком активно (например в схемах антихеликобактерной терапии), они также индуцировали резистентность, и фактически >50% известных штаммов *Helicobacter pylori* в настоящее время абсолютно не чувствительны к klarитромицину. Это объясняется тем, что у молекул малого размера есть дополнительные механизмы формирования резистентности, именуемые эффлюксом: молекула макролида, проникая в клетку (то есть именно туда, где от нее и ожидается эффект), выталкивается из нее специальными насосами, тем самым АБ не достигает своей цели, не решая клинической задачи. 16-членные молекулы имеют другие механизмы формирования резистентности, тем не менее, к примеру, мидекамицина ацетат, достаточно активно применявшийся в клинической практике, также довольно быстро индуцировал рост резистентных штаммов бактерий и, к сожалению, также стал непригоден для повседневного назначения во врачебной практике.

**Таблица 1.** Классификация макролидов

14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
<b>Природные</b>		
Эритромицин		Спирамицин Джозамицин Мидекамицин
<b>Полусинтетические</b>		
Кларитромицин Рокситромицин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат

Азитромицин в этом отношении занимает особенное положение. Это — первый азалидный АБ, обладающий особой клеточной кинетикой, характеризующийся быстрым и интенсивным проникновением внутрь человеческой клетки и в интерстициальные ткани, высокими уровнями распределения в них и относительно низки-

ми — в крови (концентрации этого АБ в большинстве тканей превышают таковые в крови в 10–100 раз в зависимости от ткани), с возможностью короткого курса применения. Молекула азитромицина синтезирована и запатентована в 1980 г., в клинической практике широко применяется с 1991 г. Азитромицин одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration — FDA) для применения у взрослых и детей в возрасте старше 6 мес для лечения инфекций, вызванных чувствительными к нему возбудителями, в том числе инфекций дыхательных путей.

Для любой молекулы, в том числе АБ, применяемых *per os* (а в амбулаторной практике, безусловно, отдадут предпочтение именно этому пути ведения препаратов), важен целый ряд фармакокинетических свойств. Пероральное введение требует быстрого растворения в желудочно-кишечном тракте, высвобождения активной молекулы, прохождения через стенку желудочно-кишечного тракта, транспорта молекулы в кровь и достижения в тканях высоких концентраций. Все эти характеристики присущи азитромицину (рисунок).



**Рисунок.** Фармакокинетика азитромицина

Кроме того, азитромицин имеет длительный период полувыведения, позволяющий рекомендовать его к применению коротким курсом. Таким образом, в небольшой срок решается задача насыщения тканей азитромицином, и в дальнейшем, без повторного приема АБ, можно рассчитывать на продолжение его действия на патогены именно в очаге воспаления.

Спектр микроорганизмов, в отношении которых активен азитромицин, представлен в табл. 2.

**Таблица 2.** Воздействие азитромицина, амоксициллина и цефподоксима на основные возбудители респираторных инфекций

Возбудители	Азитромицин	Амоксициллин	Цефподоксим
<i>Str. pneumoniae</i>	+	+	+
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	+	–	–
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+	–	–
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+
<i>Str. pyogenes</i>	+	+	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	+	+

Для того чтобы азитромицин приобрел кристаллическую форму, к нему присоединяется молекула воды — образуются так называемые гидратные формы азитромицина (азитромицина моногидрат, азитромицина дигидрат). Молекула моногидрата имеет определенные преимущества, поскольку одна молекула воды обеспечивает более высокую липофильность для азитромицина, а значит — быстрый транспорт через мембраны, быстрое проникновение в клетку и более высокую эффективность молекулы.

Один из положительных эффектов азитромицина крайне удачно проявляется у пациентов с вязкой густой мокротой, характерной для больных бронхиальной астмой, муковисцидозом, хронической обструктивной болезнью легких. У таких пациентов азитромицин оказывает позитивное влияние благодаря своему свойству подавлять продукцию муцина, стимулируемую некоторыми бактериальными агентами (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* и др.), а также активизируемую за счет собственных защитных механизмов при воспалении в бронхолегочной системе. Так, азитромицин ингибирует гиперсекрецию слизи, индуцируемую ацетилхолином и фактором некроза опухоли- $\alpha$ , а также содействует уменьшению выработки муцина за счет ингибирования матриксной металлопротеиназы-9. При этом бета-лактамы АБ только усугубляют это негативное свойство у пациентов с априори вязкой мокротой: при их применении высвобождение белка из бактери-

альной клетки приводит к формированию еще более густой мокроты. Эти свойства отсутствуют у азитромицина, что позволяет применять этот АБ у пациентов с тенденцией к образованию вязкой мокроты и плохому ее выведению из бронхолегочной системы.

Еще один важный неантибактериальный эффект: воздействие макролидов в целом и азитромицина в частности на биопленки. Последние формируются там, где присутствует хронический рецидивирующий воспалительный процесс, при неоднократном приеме пациентом антибактериальных препаратов. Ассоциации бактерий, обитающих в очаге однажды случившейся инфекции, помогают формировать антибиотикорезистентность: бактерии обмениваются механизмами, позволяющими друг другу выжить при очередном курсе приема антибактериальных препаратов. Поэтому при неоднократном применении у пациента бета-лактамов АБ и очередном обострении рационально выбрать азитромицин, который, разрушая биопленки, достигает бактериального агента, вызвавшего эпизод респираторной инфекции.

Азитромицин достигает высоких концентраций в тканях с максимумом в воспаленной ткани, так как молекула транспортируется фагоцитами. Уже к концу 1-х суток после приема азитромицина в месте воспаления достигается концентрация, превышающая минимальную подавляющую для большинства бактериальных агентов. Период полувыведения азитромицина составляет 2–4 сут; к концу 10-х суток после 3-дневного курса терапии азитромицином в тканях все еще сохраняется концентрация АБ, достаточная для оказания эффекта. В результате вместо 10-дневного курса приема бета-лактамов АБ получаем сопоставимый по эффективности короткий курс приема азитромицина.

Следует помнить, что перечень респираторных инфекций, синдромов, требующих антибиотикотерапии, достаточно ограничен. Показаниями к антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей являются: острый гнойный синусит/обострение хронического синусита; острый стрептококковый тонзиллит; острый средний отит у детей в возрасте до 6 мес; паратонзиллит; эпиглоттит; пневмония (Баранов А.А., Страчунский Л.С. (ред.), 2007).

Антибиотикотерапию следует назначать при определенных показаниях: острый средний отит у детей в возрасте старше 6 мес; обострение хронического тонзиллита.

Ринит, ларингит, фарингит, трахеобронхит — синдромы респираторных инфекций, вызываемые вирусами. В абсолютном большинстве случаев антибиотикотерапия при таких формах острых респираторных заболеваний не показана. Это важно помнить для сохранения эффективности молекул АБ, в том числе азитромицина, в тех клинических ситуациях, когда это действительно необходимо.

Клинические исследования, проводимые на этапе выхода азитромицина на рынок, показали его эффективность при абсолютном большинстве вышеуказанных синдромов.

### **Применение азитромицина при заболеваниях респираторного тракта**

Необходимость назначения азитромицина наиболее показательно продемонстрирована при пневмонии — диагнозе, при котором антибиотикотерапия требуется во всех случаях. Напомним, что диагноз «пневмония» подразумевает уточнение типичной или атипичной ее формы, что предполагает наличие типичных (чаще *Str. pneumoniae*) или атипичных возбудителей заболевания. Клинически со 100% вероятностью дифференцировать эти два варианта не представляется возможным, однако предположить необходимо, так как при атипичной пневмонии эффективны именно макролиды, а не бета-лактамы АБ.

Пневмония, вызванная *Str. pneumoniae*, характеризуется тяжелым течением с высокой интоксикацией, четкой перкуторной, аускультативной, рентгенографической картиной. При более «мягком» начале — с респираторного синдрома, появления кашля с первых дней заболевания, отсутствия лейкоцитоза в крови и высоких показателей скорости оседания эритроцитов, а также классической перкуторной и аускультативной картины — диагноз зачастую устанавливается лишь к концу 1-й недели заболевания, когда на фоне отсутствия купирования кашля и снижения температуры тела пневмония становится рентгенографической находкой. В этом случае в диагнозе пневмонии можно правомерно указать «атипичная», назначив азитромицин как АБ первого выбора.

Острый бронхит в большинстве случаев не требует антибактериальной терапии. В 90% случаев острый бронхит у школьников

вызывают вирусы, у детей в возрасте <5 лет обструктивный бронхит имеет 100% вероятность вирусной этиологии. Антибактериальные препараты в этих случаях, безусловно, не являются лидирующим вариантом терапии. Главная задача лечения — устранить бронхообструкцию, отек, спазм. После восстановления вентиляционной функции легких необходимы отхаркивающие препараты, соблюдение базовых рекомендаций (обильное питье, свежий воздух). Однако АБ следует назначить при остром бронхите с установленной или предполагаемой хламидийной или микоплазменной этиологией, наличии бронхообструктивного синдрома и клинической картины бронхоолита, пневмонии, повышении температуры тела >39° С в течение >3–5 дней от начала заболевания или повторной гипертермии после периода нормализации температуры тела, наличии отягощенного преморбидного фона и активных очагов хронической инфекции. Кроме того, вирусы могут приводить к иммуносупрессии и активизации бактериальной флоры, и на фоне обструктивного бронхита изначально вирусной этиологии может развиться бактериальный очаг инфекции. В этих ситуациях азитромицин, как неаллергенный АБ, безусловно, имеет преимущества.

В большинстве случаев, согласно протоколам лечения, первый эпизод острого среднего отита, острого гнойного синусита следует лечить бета-лактамами АБ, однако при повторных случаях заболевания и высокой вероятности наличия биопленок преимущества в лечении — у макролидов. Большинство отечественных и европейских протоколов рекомендуют азитромицин как альтернативный амоксициллину АБ. Применение одной дозы азитромицина 30 мг/кг одобрено FDA для лечения острого среднего отита у детей и сопоставимо по эффективности с 10-дневным приемом амоксициллина/клавулановой кислоты (Law C., Amsden G.W., 2004). Основываясь на данных исследования D.C. Henry и соавторов (2003), FDA одобрило 3-дневный курс азитромицина для лечения острого бактериального синусита.

Так называемым низкокомплаентным пациентам, не расположенным применять АБ длительно, также целесообразно назначить азитромицин.

Во всех протоколах терапии тонзиллофарингита, ассоциированного со *Str. pyogenes* (БГСА), препаратами выбора позиционируются пенициллины, к которым нет абсолютно или частично резистентных штаммов указанного возбудителя. Однако согласно международным протоколам, у пациентов с тонзиллофарингитом, вызванным БГСА, азитромицин может быть рассмотрен как удачная гипоаллергенная терапия при аллергии на пенициллин, неблагоприятном коморбидном фоне (бронхиальная астма), а также низком комплаенсе, многократных повторных эпизодах острого тонзиллофарингита в связи с угрозой формирования биопленок.

### **Заключение**

Таким образом, антибиотикотерапия респираторных инфекций всегда должна быть рациональной. Выбор врача ограничен тремя классами АБ: пенициллинами, цефалоспоридами и макролидами. Правильно выбирая АБ в конкретной клинической ситуации у конкретного пациента, назначая его только при высокой вероятности бактериальной инфекции, не только удается достичь клинического эффекта, но и минимизировать риск для пациента, а также риск формирования резистентной микрофлоры, а значит, сохранить эффективность препарата для лечения последующих эпизодов бактериальных инфекций у этого и других пациентов.

Азитромицин выигрывает клинический спор в сравнении с другими АБ при:

- инфекции дыхательных путей, вызванных атипичной микрофлорой;
- наличии аллергии на бета-лактамы АБ в анамнезе;
- высокой вероятности развития резистентности бактериальных возбудителей к бета-лактамам АБ;
- персистенции инфекционного процесса;
- развитии инфекции дыхательных путей на фоне бронхиальной астмы;
- низком комплаенсе (нерасположенности пациента применять АБ длительно).

Список использованной литературы:  
[www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)

Получено 23.08.2017

Информация для специалистов сферы здравоохранения

## ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

**1. Какими характеристиками должен обладать «идеальный» АБ?**

- активность в отношении ключевых возбудителей самых разнообразных бактериальных инфекций
- обеспечивать оптимальные для подавления возбудителей и профилактики развития резистентности концентрации в очаге инфекции
- обладать клинической и бактериологической эффективностью, доказанной в контролируемых клинических исследованиях
- иметь хороший профиль безопасности
- быть удобным в применении
- иметь оптимальное соотношение «цена — качество»
- все вышеперечисленное

**2. Какие АБ разрешены к применению при респираторных инфекциях у детей?**

- пенициллины
- тетрациклины
- цефалоспорины
- аминогликозиды
- левомицетины
- макролиды
- линкозамиды

**3. Назовите представителей типичной микрофлоры, наиболее часто вызывающих респираторные инфекции у детей:**

- *Str. pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- БГСА
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*

**4. Какие атипичные возбудители могут вызывать респираторные инфекции у детей?**

- *Chlamydia pneumoniae*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*

**5. Какие свойства характерны для макролидов?**

- активность в отношении типичной флоры
- активность в отношении атипичной флоры
- активность в отношении как типичной, так и атипичной флоры
- чрезвычайно высокие концентрации в тканях, в десятки раз превышающие таковые в плазме крови
- сопоставимые концентрации в очаге воспаления и в плазме крови
- низкая токсичность
- умеренная токсичность
- возможность применения у пациентов с аллергической настроенностью организма
- постантибиотический эффект
- иммуномодулирующие свойства
- противовоспалительный эффект

**6. В отношении каких возбудителей респираторных инфекций активен азитромицин?**

- *Str. pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Str. pyogenes*
- *Moraxella catarrhalis*
- всех вышеперечисленных

**7. Укажите положительные эффекты азитромицина:**

- длительный период полувыведения, позволяющий применять его коротким курсом
- воздействие на биопленки
- подавление продукции муцина, определяющее возможность применения у пациентво с вязкой густой мокротой

**8. Укажите АБ выбора при атипичной пневмонии:**

- амоксициллин
- амоксициллин/клавулановая кислота
- азитромицин
- цефалоспорины

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua) или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу:

01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

**КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:**

ФИО \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_

квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_