



УДК 616.2-002-022.7-053.2+615.33

ЮЛИШ Е.И., ПАНТОФЕЛЬМАН О.Ю.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

МАКРОЛИДЫ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ, ВЫЗВАННЫХ ВНЕ- И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ

Резюме. Рассмотрена активность макролидов при наиболее часто встречающихся бактериальных инфекциях, вызывающих острые респираторные заболевания у детей. Представлены данные о высокой эффективности макролидов, спектр их безопасности, в частности джозамицина и его растворимой формы для энтерального применения Вильпрафен[®] Солютаб.

Ключевые слова: вне- и внутриклеточные бактерии, заболевания органов дыхания, Вильпрафен[®] Солютаб.

Острота проблемы респираторных инфекционных заболеваний в педиатрической практике связана не только с их широким и повсеместным распространением в детской популяции, но и с риском развития серьезных осложнений, особенно у детей раннего возраста [1]. Даже у взрослых, по данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, они занимают 3-е место среди причин смерти [2]. Среди возбудителей респираторных заболеваний бактерии являются основной причиной возникновения первичной или вторичной (поствирусной) инфекции. При острой респираторной инфекции бактериального генеза воспалительный процесс может локализоваться (изолированно или захватывать несколько отделов) в миндалинах (тонзиллит), слизистой оболочке носовой полости (ринит), глотке (фарингит), синусах (синуситы), гортани (ларингит), трахее (трахеит), бронхах (бронхит) и легких (пневмония).

Как показали наши исследования, проведенные в 2005–2011 гг., более чем в 60 % случаев этиологически значимыми бактериальными агентами в развитии внебольничных тяжелых и распространенных форм острых заболеваний органов дыхания у детей, и в частности пневмоний, сопровождающихся выраженными симптомами интоксикации и местного воспаления, остаются стрептококки [3]. Вместе с тем в патогенезе заболеваний респираторного тракта достоверно возросла роль *Chlamydophila pneumoniae*: в виде моноинфекции *Chlamydophila pneumoniae* определяется в 12,5 %

случаев, в сочетании с другими бактериальными агентами — у трети больных детей. У большинства больных с активным течением респираторного хламидиоза выявляются ассоциации хламидий с различными типами стрептококков.

Следует отметить сохраняющуюся тенденцию роста хламидофильной инфекции в генезе внебольничных пневмоний, как моноинфекции, так и в ассоциации с другими бактериальными агентами. Так, в исследовании, проведенном в 2007 г. на нашей кафедре, из 143 детей в возрасте от 7 до 17 лет, больных пневмонией, хламидофильная инфекция определялась у 46 (32,2 %), из них у 41 — в виде ассоциаций [4].

При анализе данных, полученных нами при определении чувствительности к антибиотикам выделенных из слизистых полости рта и мокроты микробных агентов при различных острых респираторных заболеваниях, выявлено, что наиболее часто определяемые инфекционные агенты — стрептококки, гемофильная палочка, *Moraxella catarrhalis* были высокочувствительны к макролидам — спирамицину, кларитромицину, цефалоспорином II, III и IV поколения (цефуртил, цефподоксима проксетил, цефепим), респираторным фторхинолонам. Снизилась чувствительность этиотропной флоры к пенициллинам, как незащищенным, так и защищенным. Учитывая, что

© Юлиш Е.И., Пантофельман О.Ю., 2014

© «Здоровье ребенка», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

макролиды эффективны в отношении как внеклеточных (стрептококки, гемофильная палочка, *Moraxella catarrhalis*), так и внутриклеточных инфекций, в частности *Chlamydophila pneumoniae*, микоплазма, использование их в качестве стартовой терапии при осложненных формах респираторных инфекционных заболеваний, в том числе пневмониях, находит сегодня все больше сторонников [5–8]. Так, в клиническом руководстве Национального центра нормативной документации США лечение внебольничных пневмоний у детей 5 лет и старше рекомендовано проводить макролидами, а в случаях тяжелого течения заболевания сочетать их с β-лактамами антибиотиками [9].

В первые годы клинического применения (более 50 лет назад) макролиды рассматривались прежде всего в качестве эффективной замены пенициллина при лечении стафилококковых инфекций, так как именно в 60-е годы прошлого века появились и быстро распространились пенициллинорезистентные штаммы стафилококков. Однако с появлением новых данных об этиологии инфекционных заболеваний человека (в частности, о роли атипичных возбудителей), об особенностях различных антимикробных препаратов, резистентности возбудителей к антибиотикам использование макролидов существенно расширилось, и сейчас в мире они прочно занимают 2–3-е место среди всех антибиотиков по частоте применения. Макролиды являются одним из наиболее интенсивно развивающихся классов антибиотиков за счет высокой эффективности и относительной безопасности, имеют широкий спектр антимикробной активности и благоприятные фармакокинетические свойства, сочетают высокую эффективность в лечении инфекций и хорошую переносимость детьми. Появление в последние годы в арсенале педиатров новых макролидов существенно расширило возможности их использования на практике.

К макролидам относят антибиотики, в химическую структуру которых входит макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками. В зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце различают 3 основных подкласса макролидов — 14-, 15- и 16-членные макролидные антибиотики, среди них — природные и полусинтетические препараты (табл. 1). Пятнадцатичленные препараты правильнее называть не макролидами,

а азазидами, так как в состав лактонного кольца у них включен атом азота.

Установлено, что антибактериальный механизм действия у различных макролидов во многом схож. В то же время антибактериальная активность, фармакокинетика, переносимость и взаимодействие с другими лекарственными средствами у различных макролидов различаются и зависят от особенностей их строения. Следует отметить, что при применении большинства макролидов при взаимодействии с различными лекарственными препаратами (сердечные, гипотензивные средства, антикоагулянты, антигистаминные, ксантины и др.) могут возникать побочные токсические реакции.

Макролиды считаются бактериостатически антибиотиками. В то же время новые макролиды (полусинтетические антибиотики) отличаются наличием бактерицидного эффекта и большей эффективностью в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, гемофильной палочки, моракселлы, хламидий, микоплазм, легионелл, возбудителей коклюша и дифтерии, *Campylobacter* spp., *Helicobacter pylori*, метициллиночувствительных штаммов золотистого стафилококка. Они обладают большей кислотоустойчивостью, более высокой биодоступностью, увеличенной способностью проникать в ткани и внутрь клеток, пролонгированным действием и лучшей переносимостью. Вместе с тем макролиды практически неактивны в отношении грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.

Следует отметить, что широкое, а в ряде случаев бесконтрольное и неоправданное использование макролидных антибиотиков при различных острых респираторных инфекциях, в том числе и вирусной этиологии (!), привело к появлению среди пневмотропных возбудителей макролидоустойчивых штаммов. Так, согласно нашим исследованиям, проводимым в течение пяти последних лет, значимо снизилась чувствительность пневмотропной флоры даже к некоторым широко используемым макролидам.

Механизм действия макролидов заключается в подавлении синтеза белка в рибосомах микробов. С этим связан и постантибиотический эффект макролидов — подавление жизнедеятельности микроорганизмов, продолжающееся после

Таблица 1. Классификация макролидных антибиотиков

Группы препаратов	Подклассы макролидов		
	14-членные	15-членные (азазидами)	16-членные
Природные	Эритромицин Олеандомицин	–	Мидекамицин Спирамицин Джозамицин
Полусинтетические	Рокситромицин Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат

прекращения контакта с антибиотиком. В основе постантибиотического эффекта лежат необратимые изменения в рибосомах чувствительных возбудителей после кратковременного воздействия макролидов. В результате этого нарушается синтез функциональных белков возбудителя, что приводит к замедлению их роста и размножения.

Кроме антибактериального эффекта макролиды обладают противовоспалительным действием — ингибируют «окислительный взрыв», угнетая выработку провоспалительных цитокинов и стимулируя противовоспалительные; снижают образование медиаторов воспаления — простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов. Противовоспалительное действие проявляется даже при субтерапевтических концентрациях макролидов и сравнимо с эффектом нестероидных противовоспалительных средств. Установлено также стимулирующее влияние макролидов на фагоцитоз за счет их накопления в нейтрофилах и макрофагах и усиления фагоцитарной активности и миграции в очаг воспаления. Макролиды обладают и иммуномодулирующим действием, повышая активность Т-киллеров.

Новые макролидные антибиотики (полусинтетические 14-членные, 15-членные (азалиды), природные и полусинтетические 16-членные макролиды) характеризуются значительно лучшей переносимостью, так как обладают по сравнению с эритромицином более низким прокинети́ческим эффектом. При этом установлено, что 16-членные макролидные антибиотики, такие как джозамицин и др., не влияют на двигательную функцию желудочно-кишечного тракта. В результате этого при использовании новых макролидов у детей значительно реже отмечаются диспептические явления.

Особенностью фармакокинетики макролидов является их хорошее проникновение во многие органы, ткани и среды организма. Макролидные антибиотики в высоких концентрациях накапливаются в миндалинах, легких, бронхиальном секрете, плевральной жидкости, полости среднего уха, придаточных пазухах носа и др. При этом большинство макролидов создают высокие тканевые концентрации, которые значительно превышают уровень препаратов в сыворотке крови. Кроме того, практически все новые макролиды имеют лучшие фармакокинетические характеристики и более продолжительный период действия, что позволяет применять их не более 2–3 раз в сутки. Большинство макролидных антибиотиков метаболизируется в печени при участии оксидазной системы цитохрома P-450. Макролиды достоверно считаются одними из самых безопасных антибиотиков, поскольку на фоне терапии ими крайне редко возникают жизнеугрожающие нежелательные лекарственные реакции. Из нежелательных проявлений отмечаются тошнота, рвота, боли в животе, реже — диарея. Противопоказаниями к

назначению макролидов являются выраженные нарушения функции печени, а также повышенная индивидуальная чувствительность к макролидам.

Макролиды рекомендуется использовать у детей в качестве стартовой терапии при лечении атипичных инфекций органов дыхания (микоплазменные и хламидийные бронхиты и пневмонии), а также в тех случаях, когда имеется непереносимость бета-лактамов антибиотиков (чаще всего — аллергия на пенициллины).

Учитывая высокую чувствительность основных этиологически значимых инфекций при заболеваниях органов дыхания у детей (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, гемофильной палочки, моракселлы) к макролидам, значимо выросло их использование как в амбулаторно-поликлинической практике, так и в детских стационарах. Кроме того, увеличение роли хламидийной и микоплазменной инфекции в генезе этих заболеваний определяет макролиды как антибиотики выбора в лечении ассоциаций бактериальной и атипичной флоры.

Включение макролидов в перечень препаратов выбора при пневмониях у детей старше 5 лет связано с возрастанием этиологической роли микоплазменной и хламидофильной инфекции в этом возрасте. В остальных случаях — при ангинах, фарингитах, бронхитах, а также при пневмониях у детей младше 5 лет — макролиды рассматриваются как альтернативные антибактериальные средства, которые могут быть назначены в случае отсутствия эффекта от стартовой терапии, а также при развитии побочных и нежелательных явлений, связанных с применением препаратов первого ряда.

Вместе с высокой эффективностью применения макролидов в последние годы появились данные о росте к ним микробной резистентности, в частности кокковой флоры [10]. Частота выявляемой резистентности флоры к разным макролидам различается: резистентность пневмококков и пиогенного стрептококка к 14- и 15-членным препаратам в 2–4 раза выше, чем к 16-членным, что связано со способностью последних противостоять эффлюксному механизму устойчивости бактерий. Это в полной мере относится к одному из представителей 16-членных макролидов — джозамицину [11].

В проведенном в России широкомасштабном исследовании чувствительности бактериальной флоры к антибиотикам — ПеГАС-III (2006–2009 гг.) выявлено, что джозамицин обладает наибольшей активностью среди всех макролидов в отношении *S.pneumoniae* [12]. Кроме того, и в отношении других стрептококков джозамицин являлся наиболее высокоактивным среди всех остальных 16-членных макролидов [13]. В постмаркетинговом исследовании, проведенном в Кардиффском университете (Уэльс, Великобритания), эффективность джозамицина при лече-

нии внебольничной пневмонии достигала 96,5 %, с хорошей переносимостью и быстрым развитием клинического эффекта [14].

Среди положительных эффектов применения 16-членных макролидов, в частности джозамицина, отмечается их большая безопасность в сравнении с 14- и 15-членными. Данный антибиотик в меньшей степени воздействует на печеночные оксидазы и реже вызывает неблагоприятные взаимодействия с теофиллинами, антиаритмическими средствами, дигоксином, иммунотропными средствами и др.

Как указывалось выше, в отличие от других макролидов джозамицин в значительно меньшей степени обладает мотилюноподобным эффектом макролидов и не усиливает моторику кишечника с развитием рвотного и диарейного синдрома. В связи с этим в лечении детей первых месяцев жизни рекомендовано использовать 16-членные макролиды, практически лишенные прокинетики действия, в частности джозамицин. Кроме того, следует отметить, что в отличие от других макролидов пища не влияет на фармакокинетику джозамицина, следовательно — на его дозирование.

В Украине зарегистрирована новая растворимая диспергируемая форма джозамицина для энтерального использования с улучшенной фармакокинетикой и фармакодинамикой — Вильпрафен® Солютаб. Главный принцип технологии солютаб — контролируемое высвобождение активных веществ, обеспечиваемое микрочастицами, состоящими из активного вещества, связанного с неактивным наполнителем. После приема растворенной таблетки солютаб через 10–30 секунд микрочастицы таблетки равномерно распределяются в желудке. Процесс высвобождения лекарственного вещества контролируется скоростью проникновения воды в микрочастицы в желудке. Препарат в лекарственной форме солютаб защищен от воздействия желудочного сока, что дает возможность его четкого дозирования. Поэтому полное высвобождение активных веществ происходит при достижении препаратом «окна абсорбции», т.е. двенадцатиперстной кишки. Это обеспечивает максимально полное всасывание и минимальную остаточную концентрацию действующих веществ в желудочно-кишечном тракте.

Суточная доза Вильпрафена® Солютаб для детей с массой тела не менее 10 кг назначается исходя из расчета 40–50 мг/кг массы тела ежедневно, в 2–3 приема: детям с массой тела 10–20 кг назначают по 250–500 мг (1/4–1/2 таблетки, растворенной в воде) 2 раза в сутки, детям с массой тела 20–40 кг — по 500–1000 мг (1/2–1 таблетка, растворенная в воде) 2 раза в сутки, детям с массой тела более 40 кг — по 1000 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки. Для взрослых и подростков в возрасте старше 14 лет — 1–2 г в 2–3 приема. В случае необходимости доза может быть увеличена до 3 г/сутки.

Продолжительность лечения Вильпрафеном® Солютаб составляет 5–21 день в зависимости от характера и тяжести инфекции.

Диспергируемые таблетки Вильпрафен® Солютаб могут быть приняты различными способами: таблетку можно проглотить целиком, запивая водой, или предварительно, перед приемом, растворить в воде. Таблетки следует растворять как минимум в 20 мл воды. Перед приемом следует тщательно перемешать образовавшуюся суспензию.

Таким образом, Вильпрафен® Солютаб является эффективным антибактериальным средством для лечения респираторной инфекционной патологии:

- в связи с высокой активностью в отношении инфекций, наиболее этиологически значимых в большинстве случаев бактериальной патологии как у взрослых, так и у детей (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* и *M.catarrhalis*);
- активностью в отношении ряда штаммов *S.pneumoniae*, устойчивых к другим макролидам (азитромицину, кларитромицину и др.);
- повышенной возможностью абсорбции препарата;
- улучшенными фармакокинетическими свойствами за счет лекарственной формы солютаб;
- повышением биодоступности активных компонентов при приеме внутрь;
- улучшенной переносимостью и минимизирующей вероятностью формирования микробной резистентности;
- хорошим профилем безопасности и минимизацией числа нежелательных реакций;
- удобством использования;
- улучшением комплаентности.

Список литературы

1. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. — 69 с.
2. WHO Global Burden of Disease project, 2002, version 1.
3. Юлиш Е.И., Коринева Л.С. Изменение этиологической структуры возбудителей внебольничных пневмоний и их чувствительности к антибиотикам у детей в течение пяти лет — 2001–2006 гг. // Здоровье ребенка. — 2006. — № 2. — С. 11–16.
4. Юлиш Е.И., Коринева Л.С. Оптимизация лечения внебольничных пневмоний у детей с хламидофильной инфекцией и кандидозом дыхательных путей // Врачебная практика. — 2007. — № 6(60). — С. 92–96.
5. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2001. — № 163. — P. 1730–1754.
6. Михайлов И.Б., Маркова И.В. Антибактериальная терапия заболеваний дыхательных путей в детской амбулаторной практике. — Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2002. — 17 с.
7. Таточенко В.К., Серeda Е.В., Федоров А.М., Катосова Л.К., Самсыгина Г.А., Дементьева Г.М., Страчунский Л.С.

Антибактериальная терапия пневмоний у детей // Антибиотики и химиотерапия. — 2000. — 5. — 33-40.

8. Bartlett J. G. Management of respiratory tract infection. — 3rd ed. — Philadelphia, 2001. — 178-82.

9. Хенд В.Л., Хенд Д.Л. Механизмы накопления и выброса азитромицина в полиморфноядерных лейкоцитах человека // Антибиотики и химиотерапия. — 2002. — № 7(47). — С. 6-12.

10. Таточенко В.К. Джозамицин в педиатрической практике // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 5. — С. 123-128.

11. Vuxbaum A., Forsthuber S., Graninger W., Geogropoulos A. on behalf of The Austrian Bacterial Surveillance Network. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Austria // J. Antimicrob. Chemother. — 2004. — 54. — 247-250.

12. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2010. — 12(4). — 329-341.

13. Сидоренко С.В., Грудинина С.А., Филимонова О.Ю. и др. Резистентность к макролидам и линкозамидам среди *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации // Клин. фармакол. и терапия. — 2008. — 17(2). — 1-4.

14. Lozano R., Balaguer A. Josamycin in the treatment of bronchopulmonary infections // Clin. Ther. — 1991. — 13. — 2. — 181-288.

Получено 04.04.14 ■

Юліш Є.І., Пантофельман О.Ю.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

МАКРОЛІДИ В ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У ДІТЕЙ, ВИКЛИКАНИХ ПОЗА- І ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ

Резюме. Розглянуто активність макролідів при бактеріальних інфекціях, які найбільш часто зустрічаються, що викликають гострі респіраторні захворювання у дітей. Наведені дані про високу ефективність макролідів, спектр їх безпеки, зокрема джозаміцину і його розчинної форми для ентерального застосування Вільпрафен® Солютаб.

Ключові слова: поза- і внутрішньоклітинні бактерії, захворювання органів дихання, Вільпрафен® Солютаб.

Yulish Ye.I., Pantofelman O.Yu.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

MACROLIDES IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN CAUSED BY EXTRA- AND INTRACELLULAR MICROORGANISMS

Summary. Activity of macrolides in the most common bacterial infections that cause acute respiratory infections in children is considered. Data on high efficacy of macrolides, spectrum of their safety, in particular, josamycin and its soluble form for enteral application Wilprafen® Solutab, are provided.

Key words: extra- and intracellular bacteria, respiratory diseases, Wilprafen® Solutab.