

КРАТКОДОЗОВАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АНТИБИОТИКАМИ ПРОБЛЕМНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Развитие резистентности микроорганизмов к ряду антибактериальных препаратов является одной из актуальных проблем медицины. С каждым годом число антибиотикоустойчивых бактерий неуклонно растет. В связи с этим во всем мире проводятся многочисленные исследования, направленные на разработку принципиально новых антибактериальных препаратов без указанных недостатков. На примере сумамеда (азитромицина) авторы рассматривают возможность использования этого препарата для проведения минимально продолжительных курсов лечения.

Развитие резистентности микроорганизмов к ряду антибактериальных препаратов является одной из актуальных проблем медицины. С каждым годом число антибиотикоустойчивых бактерий неуклонно растет. В связи с этим во всем мире проводятся многочисленные исследования, направленные на разработку принципиально новых антибактериальных препаратов, не имеющих указанных недостатков. При этом отмечено: чем менее продолжительный курс лечения, тем реже образуется резистентность микробов к препарату. Установлено, что не все антибиотики можно использовать для проведения минимально продолжительных курсов лечения. Для этого антибиотик должен обладать следующими свойствами:

- отсутствие формирования резистентности штаммов микроорганизмов;
- обеспечить сохранение эрадикационных концентраций в течение необходимого времени после последнего приема;
- хорошая переносимость нагрузочных доз;
- малые остаточные концентрации в пищеварительном тракте;
- выраженный постантибиотический эффект;
- локальная высокая концентрация в месте инфекции;
- безопасность для тканей организма, не вовлеченных в инфекционный процесс;
- высокая клиническая эффективность при распространенных инфекциях;
- безопасность для растущего организма.

Рассмотрим реализацию этих условий для проведения короткодозовой антибиотикотерапии на примере сумамеда (азитромицина). Основные показания, по которым препарат назначается детям, – острый средний отит, острый синусит (30–40 % назначений), тонзиллофарингит (12–15 %), внебольничная пневмония (20–24 %). Сумамед® завоевал большую популярность в нашей стране. Согласно опросам педиатров в Санкт-Петербурге, его регулярно применяет каждый третий врач на амбулаторном приеме [1].

Соответствие вышеуказанным требованиям вывело этот препарат в первые ряды антибиотиков эмпирической терапии инфекций в педиатрической практике. Как и все макролиды, азитромицин быстро покидает сосудистое русло и проникает в ткани, создавая высокие концентрации в среднем ухе, легких, придаточных полостях носа. Проникновение в ткани осуществляется с помощью макрофагов, которые используются в качестве своеобразного носителя. При этом функции макрофагов не страдают, а наоборот, сти-

мулируются, что усиливает фагоцитоз микробов. Высвобождение азитромицина в межклеточное и внутриклеточное пространство не влияет на клетки растущего организма.

С повышением дозы сумамеда увеличивается захват его нейтрофилами и увеличение последующего его высвобождения в тканях. Это явление получило название «феномен троянского коня» и создает предпосылки для высокодозной и краткосрочной терапии этим макролидом [2] (рис. 1). Период полуэлиминации азитромицина из тканей самый большой среди всех антибиотиков – не менее 65 часов, что позволяет не только назначать его один раз в день, но и дает возможность проведения трехдневной и меньшей по длительности антибиотикотерапии [3].

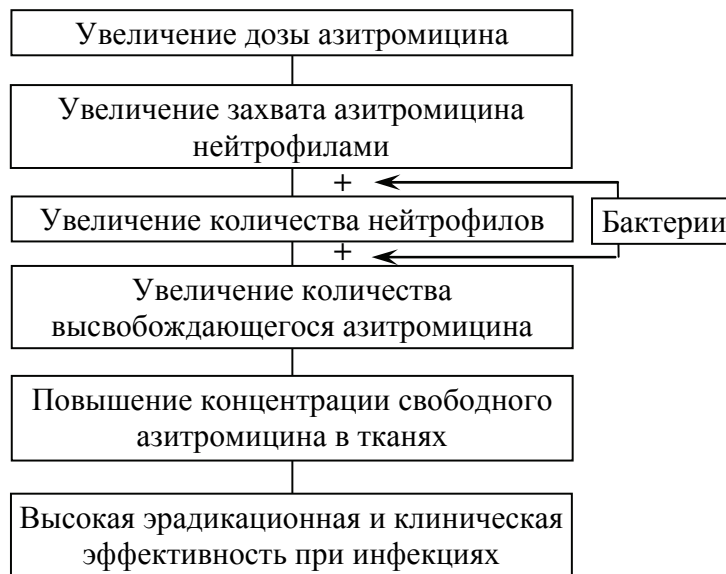


Рис. 1 Феномен троянского коня азитромицина

Чем выше создаваемые им концентрации в тканях, тем больше эрадикационный эффект. Это дополнительный фактор в уничтожении инфекции, что вносит присущий препарату постантибиотический эффект, сохраняющийся еще в течение нескольких дней после прекращения приема антибиотика [4] (рис. 2).

Одним из важнейших факторов высокой эффективности концентрационно-зависимых антибиотиков считается отношение площади под фармакокинетической кривой (AUC – Area Under Curve) к минимально подавляющей концентрации (МПК). Оно должно быть не менее 50 для обеспечения эффективности при амбулаторных условиях на уровне $\geq 90\%$ [5]. Для азитромицина это соотношение в миндалинах, ткани легкого, жидкости, выстилающей альвеолы, и в альвеолярных макрофагах значительно превышает этот показатель и служит дополнительным фактором надежного действия этого антибиотика (рис. 3). У Сумамеда® самая высокая из всех макролидов активность против гемофильной палочки, сопоставимая с таковой у амоксициллина/клавуланата. Это с учетом большей встречаемости *H. influenzae* в педиатрической практике делает азитромицин (несомненно, более безопасный и применяющийся всего

три дня против десятидневного курса беталактамом) базовым антибиотиком при остром среднем отите и синуситах [6].

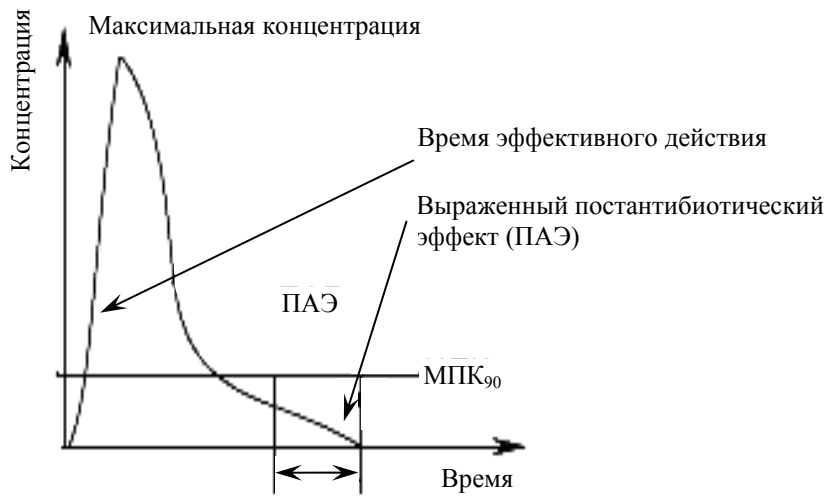


Рис. 2 Связь фармакодинамики и фармакокинетики азитромицина

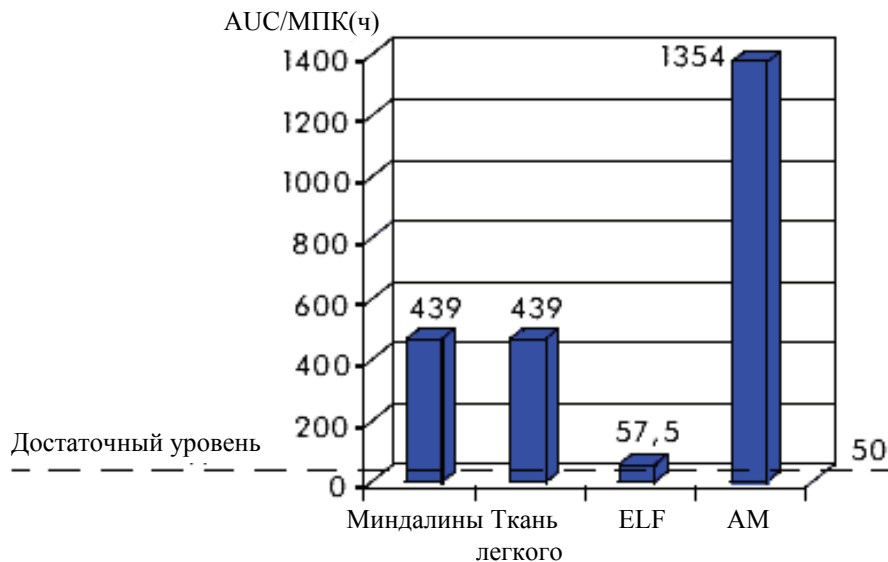


Рис. 3 Прогностические значения эффективности азитромицина: ELF – жидкость, выстилающая альвеолы; AM – альвеолярные макрофаги

Таким образом, фармакодинамика и фармакокинетика позволяют применять азитромицин в педиатрии трехдневным курсом, эффективность которого описана в большом числе отечественных и зарубежных исследований. Создаваемые тканевые концентрации препарата очень высокие. Поэтому встает вопрос о безопасности азитромицина, его переносимости в диапазоне таких фармакологических нагрузок. Каргов and othe (2000) впервые подтвердили данные не только о высокой эффективности, но и отсутствии какого-либо токсического действия азитромицина при назначении всей курсовой дозы однократно у взрослых.

Дальнейшие исследования продемонстрировали хорошую переносимость однократной курсовой дозировки и у детей. Залогом такой переносимости является эффективная метаболизация его в печени до неактивных метаболитов. Эти метаболиты также не обладают гепатотоксическим или иным токсическим эффектом на ткани, не вызывают дисбаланса кишечной микрофлоры и не взаимодействуют с другими одновременно назначаемыми препаратами, разрушающимися в печени с участием системы микросомального окисления [7–9].

Большой интерес представляют внеантибиотические эффекты Сумамеда® – «управление воспалением через иммуномодуляцию». Воздействие макролидов на иммунную систему начинается с подавления диапедеза активированных бактериальными липополисахаридами лейкоцитов в очаге инфекции. Благодаря этому уменьшается избыточная индукция тканей, которая затем может привести к замещению соединительной тканью. Азитромицин способен подавлять продукцию интерлейкина-8 (провоспалительного цитокина) и вызывать дегрануляцию нейтрофилов с выходом лизосомальных ферментов, участвующих в уничтожении бактерий.

Возрастает потребление кислорода макрофагами для получения энергии по осуществлению фагоцитоза. Этот эффект достаточно длительный, не оказывает повреждающего действия на эпителий слизистых оболочек. Сумамед® восстанавливает нарушенный баланс Т-хелперов различных подтипов, что уменьшает прессинг провоспалительных цитокинов на клетки тканей ребенка, снижает отек застойной лимфоцитарной индукции. Это так называемая *ранняя реакция* иммуномодуляции присуща только азитромицину. Антибиотик имеет и вторую, *позднюю*, фазу действия – после санации инфекции останавливает уже ненужную иммунную атаку. Через стимуляцию апоптоза (запрограммированной гибели) нейтрофилов, он подавляет процессы локального повреждения и препятствует дополнительному вовлечению клеток хозяина в иммунный ответ. В общем виде действие Сумамеда® представлено на рис. 4 [1].

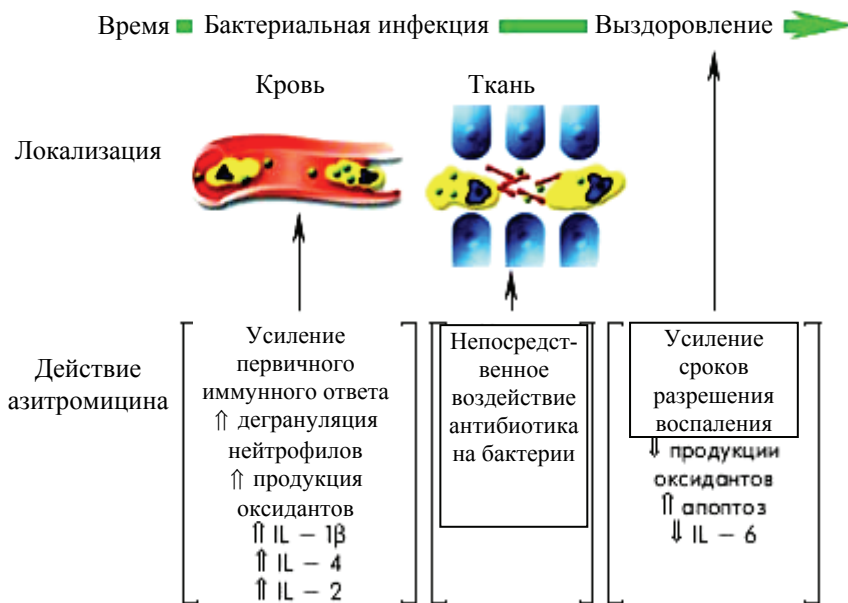


Рис. 4 Механизм иммуномодулирующего эффекта азитромицина

Примечание. Сумамед® применяется всего один раз в день! Суспензия 100 мг/5 мл детям до трех лет. Удобный шприц-дозатор. Суспензия Форте 200 мг/5 мл детям от трех до 12 лет. Дозировка: 10 мг на 1 кг – три дня; в первый день возможно удвоение дозы. Сумамед® в таблетках по 125 мг детям от 12 до 16 лет и взрослым.

Для педиатрической практики важными представляются следующие выводы:

1. Сумамед – оригинальный препарат, с высокой эффективностью в отношении всех значимых респираторных патогенов, ответственных за развитие инфекций, как типичных, так и атипичных, не поддающихся лечению традиционными пенициллинами и цефалоспоридами.

2. Препарат быстро всасывается, избирательно накапливается и сохраняется в инфицированной ткани в терапевтических концентрациях. Это позволяет применять антибиотик только один раз в сутки.

3. Противовоспалительная и иммуномодулирующая активность достигается за счет повышения функциональной активности фагоцитов и альвеолярных макрофагов, клеток, обеспечивающих быструю антимикробную защиту организма от типичных и атипичных бактериальных патогенов.

4. Уникальные фармакокинетические/фармакодинамические свойства позволяют применять трехдневный режим лечения, что утверждено МЗ РФ.

5. Высокая безопасность. Сумамед® не влияет на нормальную флору полости рта и кишечника. Биодоступность не зависит от приема пищи.

6. Оптимальное соотношение «качество–стоимость–эффективность» плюс разнообразие лекарственных форм (таблетки 500 и 125 мг, порошок для приготовления суспензии по 400, 800 и 1200 мг, капсулы по 250 мг, лиофилизат для внутривенной инфузии 500 мг).

Список литературы

1. **Зайцев, А. А.** Оптимизация антибиотикотерапии пневмонии / А. А. Зайцев, Ю. Д. Игнатов // Медицина будущего : тез. докл. 1 научной конференции. Краснодар, 2002. – С. 47.
2. **Карпов, О. И.** Короткие курсы антибиотиков в лечении осложненных респираторных инфекций у детей / О. И. Карпов // Детские инфекции. – 2006. – № 2. – С. 47.
3. **Bredly, J. S.** Pharmacodynamics and the prediction of efficacy in short-course antibiotic therapy / J. S. Bredly // Pharmacotherapy. – 2005. – V. 12. – Pt. 2. – P. 159S–164S.
4. **Gordon, E. M.** Rationale for single and high dose treatment regimens with azithromycin / E. M. Gordon, J. L. Blumer // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2004. – V. 23. – № 2. – P. 102–107.
5. Pharmacokinetics of intravenously administered azithromycin in pediatric patients / R. F. Jacobs [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2005. – V. 24. – № 1. – P. 34–39.
6. **Nicolau, D. P.** Predicting antibacterial response from pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles / D. P. Nicolau // Infection. – 2001. – V. 29 (Suppl. 2). – P. 11–15.
7. Software modeling for better understanding of pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships: application to azithromycin in the treatment of streptococcal tonsillitis and in acute exacerbation of chronic bronchitis / Y. le Normand, H. Drugeon, S. Abbas, B. Palestro // Therapie. – 2004. – V. 59. – № 1. – P. 155–162.
8. Bacterial etiology of acute otitis media and clinical efficacy of amoxicillin-clavulanate versus azithromycin / M. Guven [et al.] // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2006. – V. 70. – № 5. – P. 915–923.
9. **Карпов, О.** Single oral 1,5 g azithromycin dose in the treatment of uncomplicated tonsillitis in adults – a pilot study / O. Karpov, A. Zaytsev, S. Karpischenko // 5-th Intern. Conf. of ICMAS. – Seville, 2000. – № 4.13. – P. 38.