

МИДЕКАМИЦИН ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ

Е.В. Середа, Л.К. Катосова

Научный центр здоровья детей, Москва

Статья посвящена препарату группы макролидов — мидекамицину. В работе подробно описываются фармакокинетика препарата, спектр активности в отношении возбудителей воспалительных заболеваний органов дыхания у детей.

Приведены собственные результаты исследования эффективности (клинической и бактериологической) применения мидекамицина и мидекамицина ацетата у 76 детей: с острой пневмонией (21 ребенок) и 55 больных хроническими и рецидивирующими заболеваниями органов дыхания.

Ключевые слова: макролиды, мидекамицин, мидекамицина ацетат, инфекции органов дыхания, дети.

МИДЕКАМИЦИН ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У ДІТЕЙ

О.В. Середа, Л.К. Катосова.

Статья посвящена препарату группы макролидов — мидекамицину. В работе детально описывается фармакокинетика препарата, спектр активности у отношении до возбудителей воспалительных заболеваний органов дыхания у детей. Наведены собственные результаты исследования эффективности (клинической и бактериологической) применения мидекамицина и мидекамицина ацетата у 76 детей: с острой пневмонией (21 дитина) и 55 больных хроническими и рецидивирующими заболеваниями органов дыхания.

Ключові слова: мидекамицин, мидекамицину ацетат, інфекції органів дихання, діти.

MIDECAMYCIN IN TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN

E.V.Sereda, L.K.Katosova

The article is dedicated to midecamycin, a macrolide-group antibiotic. The authors present herein a detailed description of the drug's pharmacokinetics, the spectrum of activity against causative agents of inflammatory diseases of the respiratory organs in children, also reporting own findings concerning the efficacy (both clinical, and bacteriological) of administration of midecamycin and midecamycin acetate in 76 children: those suffering from acute pneumonia (21 children) and 55 patients with chronic and relapsing respiratory diseases.

Key words: macrolides, midecamycin, midecamycin acetate, respiratory infections, children

Статья опубликована в журнале «Вопросы современной педиатрии», 2003, т. 3 № 2. Материалы предоставлены представительством компании КРКА в Украине: 01015, Киев, ул. Старонаводницкая 13, секция В-Г, 3 этаж, тел. 5692838, факс. 5692848

Адрес для переписки:

Середа Елена Васильевна,
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62
Тел/: +7 (095) 134-9331
Научный центр здоровья детей РАМН
отделение пульмонологии

Заболевания органов дыхания у детей являются одной из наиболее важных проблем в педиатрии, поскольку до настоящего времени они занимают одно из первых мест в структуре детской заболеваемости. Известно, что часто болеющие острыми респираторными вирусными инфекциями дети составляют группу риска по развитию острых и рецидивирующих бронхитов, пневмоний и хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний. По распространенности бронхиты и их рецидивирующие формы занимают первое место среди бронхолегочной патологии у детей (75–250 на 1000 детей в год) [1].

Серьезную проблему представляют пневмонии в связи с частой заболеваемостью детей, нередко с тяжелым течением и неблагоприятным исходом. Этиологическая структура заболеваний органов дыхания у детей имеет свои особенности в зависимости от формы, тяжести заболевания и возраста ребенка, что необходимо учитывать при решении вопроса о назначении антибиотиков.

Этиология

Наиболее частым возбудителем внебольничной пневмонии, особенно осложненных ее форм, в первые месяцы жизни ребенка является *Staphylococcus aureus* (58%). Значительно реже выделяются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (10–15%). В более старшем возрасте увеличивается (35–60% и выше) роль *S. pneumoniae* [2, 3].

В последние годы в этиологии заболеваний органов дыхания у детей возрастает роль хламидийной и микоплазменной инфекции.

Атипичные возбудители пневмонии у детей в возрасте 1–6 мес выявляются более чем у 10–20% обследованных, чаще это *Chlamydia trachomatis*, реже — *Mycoplasma hominis* [2–4]. *Mycoplasma pneumoniae* определяется у 10–15% больных в возрасте 1 года — 6 лет. В школьном возрасте увеличивается частота атипичных пневмоний, особенно вызванных *M. pneumoniae* (20–40%) и *Chlamydia pneumoniae* (7–24%).

Известно, что в этиологии рецидивирующих бронхитов ведущую роль играют вирусы (респираторно-синцитиальный, парагрипп 1 и 3 типа, гриппа, адено- и энтеровирусы), реже — вирусно-бактериальные ассоциации.

Оценить этиологическую роль бактерий при острых бронхитах трудно, поскольку выделяемые микробы являются условно-патогенными представителями нормальной флоры верхних дыхательных путей. Этим, по-видимому, объясняется разноречивость сведений о значении бактериальной флоры при острых бронхитах у детей.

В настоящее время не вызывает сомнений возрастание роли микоплазменной и хламидийной инфекции в этиологии бронхитов у детей, их частота достигает 15–30% [1, 5, 6].

Многолетний клинико-бактериологический мониторинг, проведенный в НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, позволил установить микробный спектр возбудителей при хронических и рецидивирующих заболеваниях органов дыхания у детей [7, 8]. Этиологические агенты воспаления представлены в основном 3 микроорганизмами: *H. influenzae* (61–70%), *S. pneumoniae* (36–40%), значительно реже (4–10%) определяется участие в воспалении *Branhamella (Moraxella) catarrhalis*. Достаточно часто (27–40%) эти микроорганизмы находятся в ассоциациях.

Лечение

Известно, что антибактериальная терапия занимает ведущее место в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов дыхания у детей. Острая пневмония является абсолютным показанием к назначению антибактериального лечения, так как несвоевременность и неадекватность применения антибиотиков может привести к неблагоприятному исходу.

При хронических и рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях антибиотики показаны только в периоде обострения воспаления в бронхах. Комплексное лечение, как правило, наряду с антибиотиками включает муколитические препараты (амброксол, лазолван, мукодин, ацетилцистеин и др.), при наличии бронхообструктивного синдрома — бронхолитики (атровент, беродуал, эуфиллин и др.), а также ЛФК, массаж грудной клетки, дренажи и другие симптоматические средства.

Оптимизация антибактериальной терапии должна заключаться в выборе адекватного антибиотика с учетом основных этиологически значимых возбудителей, их чувствительности к антибактериальным препаратам, а при эмпирическом назначении антибиотиков — предполагаемого этиологического спектра возбудителей.

Важным является учет возраста ребенка, формы и тяжести заболевания, способности антибиотика проникать в бронхи и легкие, его побочных эффектов и обеспечение более щадящих методов введения препарата.

В последние годы особое внимание уделяется использованию наиболее щадящих методов лечения и обоснованию применения оральных препаратов. Возможность более широкого применения оральных препаратов в определенной степени обусловлена созданием новых антибиотиков, обладающих широким спектром действия, в том числе детских лекарственных форм (суспензии, сиропы, таблетки с соответствующей дозировкой).

Новые макролиды — мидекамицин, мидекамина ацетат (макропен), рокситромицин (рулид), спирамицин (ровамицин), джозамицин (вильпрофен), по сравнению с эритромицином обладают лучшими органолептическими и фармакинетическими свойствами, большей биодоступностью и более длительным периодом полувыведения при лучшей переносимости препарата. Это позволяет обосновать более широкое их применение в детской практике, сократить число приемов препаратов до 2–3 раз в сутки.

Макролидные антибиотики, их эффективность

Внедрение в лечебную практику новых макролидов позволило расширить возможности применения пероральных антибактериальных препаратов, что способствует снижению потребности в парентеральных методах введения антибиотиков, а следовательно обеспечению более щадящего метода лечения детей.

Важно отметить, что макролиды считаются одной из самых безопасных групп антибиотиков и обладают высокой активностью по отношению к *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, что подтверждается и нашими бактериологическими исследованиями (табл. 1). В то же время макролиды считаются малоэффективными в лечении инфекций, вызванных *H. influenzae*, что подтверждается исследованиями *in vitro* [7, 9]. Макролидные антибиотики являются препаратами выбора при инфекциях органов дыхания, вызванных атипичными возбудителями, в том числе при бронхитах и пневмониях микоплазменной и хламидийной этиологии, распространенность которых у детей достаточно высока.

Однако следует подчеркнуть, что применение оральных антибиотиков, в том числе и макролидов, как стартовое лечение наиболее показано при легких и среднетяжелых формах заболеваний органов дыхания (бронхиты, пневмонии), в том числе при неосложненных формах острой пневмонии. Обращает на себя внимание тот факт, что сроки рассасывания пневмонического процесса при оральном применении адекватных антибиотиков идентичны таковым при их парентеральном введении.

Изучение эффективности первого макролидного антибиотика — эритромицина при заболеваниях органов дыхания в детской практике позволило убедиться в его сохраняющейся активности при пневмококковой инфекции. Существенным препятствием к широкому применению эритро-

Таблица 1

Частота (%) чувствительных микроорганизмов к макролидным антибиотикам при бронхиальных заболеваниях у детей

Микроорганизмы	Эритромицин		Мидекамицин (макропен)		Рокситомицин (рулид)		Азитромицин (сумамед)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	104	88	42	93	45	93	37	94
<i>Haemophilus influenzae</i>	144	41	71	35	75	58	182	95
<i>Streptococcus pyogenes</i>	77	98	10	94	20	92	29	100
<i>Branhamella catarrhalis</i>	116	98	22	100	13	100	14	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	180	74	123	91	—	—	78	88

n — число исследованных штаммов

мицина являются его плохие органолептические свойства, малая биодоступность.

Применение эритромицина при острых пневмониях и обострениях хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний у детей оказалось эффективным, соответственно, у 75 и 72% больных. Однако при этом довольно часто (16,2 и 19,4%) наблюдались побочные эффекты в виде диспептических явлений, болей в животе, тошноты, рвоты, что требовало замены препарата. В связи с этим применение эритромицина в детской практике, особенно у детей раннего возраста, ограничено [7].

Бактериологические исследования и определение чувствительности этиологических агентов бронхолегочного воспаления показывают, что мидекамицин и мидекамицина ацетат сохраняют активность в отношении таких возбудителей, как *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *B. catarrhalis* (табл. 1).

Особенно широкое применение макролиды получили в связи с увеличением роли атипичных возбудителей как при заболеваниях верхних, так и нижних дыхательных путей.

Несмотря на некоторые различия фармакокинетических параметров, переносимости и взаимодействия с другими лекарственными препаратами все макролиды обладают одинаковым механизмом антимикробного действия и в целом близки по спектру активности.

Характеристика препарата и фармакокинетика

Мидекамицин (природный антибиотик) и мидекамицин ацетат (полусинтетический макролид) относятся к 16-членным макролидным антибиотикам. Оба препарата зарегистрированы в России под общим названием Макропен (фирма КРКА, Словения).

Мидекамицин и мидекамицина ацетат (макропен), в отличие от эритромицина и других 14-членных макролидов, не стимулируют моторику желудочно-кишечного тракта, что способствует значительному снижению таких нежелательных (особенно в детской практике) реакций, как боли в животе, тошнота, рвота, диарея [9].

По данным многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования побочные эф-

фекты со стороны желудочно-кишечного тракта при лечении макропеном отмечались в 2 раза реже, чем при применении эритромицина [10]. Также важным преимуществом «новых» макролидов, в частности мидекамицина, является их низкая, по сравнению с эритромицином, способность ингибировать оксидазную систему печени, что может способствовать замедлению метаболизма лекарств, применяемых одновременно с макролидами [11].

Макропен, в отличие от ряда других макролидов, сочетается с теофиллином и антигистаминными препаратами, не оказывая влияния на их концентрацию, что чрезвычайно важно для детей, страдающих аллергическими заболеваниями и прежде всего бронхиальной астмой.

По своей эффективности он не уступает другим макролидам при атипичных хламидийных и микоплазменных заболеваниях органов дыхания.

Важными являются фармакокинетические свойства мидекамицина и мидекамицина ацетата, характеризующиеся быстрым достижением максимальной концентрации в сыворотке крови детей через 1–2 ч, составляющей, по данным ряда авторов, от 0,76 до 2,3 мг/л, с последующим распределением в тканях [9]. При этом мидекамицина ацетат, в отличие от мидекамицина, создает более высокие концентрации препарата в тканях и средах (табл. 2), что, возможно, связано с более быстрым его всасыванием в желудочно-кишечном тракте и быстрой диффузией в экстраваскулярное пространство.

Таблица 2

Концентрация мидекамицина и мидекамицина ацетата в некоторых тканях и средах

Ткань/среда	Препараты	Концентрация в ткани (мг/кг) или средах (мг/л)
Миндалины	мидекамицин мидекамицина ацетат	0,3 2,4
Бронхиальный секрет	мидекамицин мидекамицина ацетат	0,56 5,16
Мокрота	мидекамицина ацетат	1,45

Сводные данные Р. Periti (1989)

(Цит. Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов, 1998)

При сравнительном расчете фармакоэкономических показателей для антибиотиков, применяемых для лечения внебольничных пневмоний у взрослых [12], было выявлено, что мидекамицин вошел в число 3-х препаратов, занимающих первые места по соотношению стоимость/эффективность:

- соответственно 0,08/100% — азитромицин;
- 0,08/90% — мидекамицин;
- 0,04/86,8% — ампициллин.

При использовании других антибиотиков эти показатели колебались от 0,09 до 0,24/54,2–82,8%.

Показания к применению

Показанием к применению мидекамицина и мидекамицина ацетата при заболеваниях органов дыхания у детей является в ряде случаев повышенная чувствительность к препаратам пенициллинового ряда, особенно при аллергических заболеваниях. Последнее также обусловлено тем, что пенициллины занимают одно из первых мест среди других групп антибиотиков по развитию аллергических реакций.

Основными показаниями для назначения макропена (мидекамицина и мидекамицина ацетата) являются заболевания верхних и нижних дыхательных путей у детей с учетом чувствительности этиологически значимых возбудителей к этому препарату:

- ринофарингит,
- тонзиллит,
- синусит (острый),
- средний отит (острый),
- острые пневмонии (внебольничные),
- острый бронхит,
- рецидивирующий бронхит,
- хронические воспалительные бронхолегочные заболевания (обострения).

Доказана высокая клиническая и бактериологическая эффективность мидекамицина, в том числе при многоцентровых исследованиях (Россия) при заболеваниях верхних дыхательных путей (табл. 3) [10, 12, 13, 15].

Результаты применения мидекамицина у детей

В наших исследованиях изучена эффективность мидекамицина (таблетки — 400 мг) и мидекамицина ацетата (суспензия — 175 мг в 5 мл) у 76 детей в возрасте 3–14 лет. Из них — 21 ребенок с острой внебольничной пневмонией, 15 детей — с рецидивирующим бронхитом и 40 детей — с хроническими воспалительными бронхолегочными заболеваниями (хронической пневмонией, хроническим бронхитом) в периоде обострения воспаления в бронхах. У 28 детей был поставлен диагноз хронической пневмонии, при которой хронический бронхолегочный процесс развивался в результате неблагоприятного исхода острой, затяжной пневмонии с формированием пневмосклероза и деформации бронхов вплоть до бронхоэктазов. У 12 больных хронический воспалительный процесс появился на основе врожденных пороков бронхов и легких. Основным клиническим проявлением при этих хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях является хронический бронхит.

Макропен назначался из расчета 50 мг на кг/массы в сутки в 2 приема, продолжительность курса 7–10 дней при острой пневмонии и бронхите, при хронической бронхолегочной патологии в периоде обострения курс удлинялся до 10–14 дней.

Оценка эффективности препарата проводилась на основании изучения динамики общего состояния ребенка, основных клинических симптомов (кашель, одышка, выделение мокроты, физических изменений в легких, рентгенологических данных и морфологической картины крови).

Клиническая эффективность макропена отмечена у 67 (88,1%) детей: при рецидивирующем бронхите она составляла 93,3%, при острой пневмонии — 85,8%, при обострении хронического бронхита — 87,5%.

У преобладающего большинства больных острой пневмонией (у 18 из 21) уже на 2–3-й день отмечалось улучшение общего состояния, снижение температурной реакции до субфебрильных цифр или ее нормализация. Общие и местные симпто-

Таблица 3
Клиническая и бактериологическая эффективность мидекамицина и мидекамицина ацетата при заболеваниях верхних дыхательных путей у детей

Заболевание	Препарат	Эффективность, (%)		Авторы
		клиническая	бактериологическая	
Ринофарингит (стрептококковый)	мидекамицин	96	87	Ivankovic D.
Тонзиллофарингит	мидекамицина ацетат	91	85	Marchisio P. et al.
Острый средний отит		67	71	Baba S.
Тонзиллит, отит, синусит и др. инфекции верхних дыхательных путей	мидекамицин мидекамицина ацетат	98	—	многоцентровое исследование (Россия) Л.С. Страчунский и др.
Тонзиллофарингит	макропен	95	—	Л.П. Жаркова и др.

мы пневмонии уменьшались на 4–6 день лечения, положительные рентгенологические сдвиги в виде уменьшения или исчезновения инфильтративных теней наблюдались в сроки от 7 до 12 дней, уменьшение или ликвидация морфологических изменений крови (лейкоцитоза, нейтрофилии, скорости оседания эритроцитов) — в сроки 10–14 дней.

У 35 из 40 (87,5%) детей с хроническим воспалительным бронхолегочным процессом на 2–3 день лечения макропеном улучшалось общее состояние при снижении активности воспаления в бронхах: урежался кашель, уменьшалось количество отделяемой мокроты, изменялся ее характер от гнойного до слизисто-гнойного или слизистого (5–7 день), уменьшалось количество влажных и сухих хрипов и их распространенность (5–10 дней), ликвидировались гематологические сдвиги и в ряде случаев улучшались функциональные показатели.

При рецидивирующем бронхите эффективность макропена наблюдалась у 14 из 15 детей. Уже к 5–10 дню ликвидировались кашель, одышка, уменьшались или исчезали физикальные изменения в легких и нормализовались гематологические показатели, показатели функции внешнего дыхания (ОФВ, бронхиальная проводимость — МОС 25–50–75 и др.).

Отсутствие клинического эффекта наблюдалось у 9 (11,9%) детей. При этом у 2 из них с острой пневмонией на фоне лечения макропеном присоединилась острая респираторная вирусная инфекция с последующим нарастанием активности воспаления. У 5 детей с отсутствием клинического эффекта при хронической патологии воспалительный процесс развился на основе врожденных распространенных пороках развития бронхов, характеризовался наличием распространенных бронхоэктазов и гнойного эндобронхита.

При бактериологическом исследовании мокроты у этих детей была выявлена ассоциация *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

Этим больным в дальнейшем было назначено парентеральное лечение и бронхоскопическая санация с введением антибиотика местно.

Побочные эффекты в виде тошноты, болей в животе наблюдались только у 4 (5,2%) детей. При биохимических исследованиях ни у одного ребенка не было выявлено изменений со стороны функциональных показателей печени (билирубин, трансаминазы).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить высокую клиническую эффективность макропена, безопасность, хорошую переносимость, отсутствие серьезных побочных эффектов.

Основными показаниями для назначения мидекамицина и мидекамицина ацетата (макропена) при заболеваниях органов дыхания являются:

- атипичные воспалительные заболевания органов дыхания (бронхиты, пневмонии) хламидийной и микоплазменной этиологии;

- внебольничные неосложненные пневмонии;
- обострения рецидивирующих бронхитов;
- обострение хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний, (хронический бронхит: легкое и среднетяжелое течение);
- неэффективность бета-лактамов антибиотиков;
- непереносимость препаратов пенициллинового ряда;
- отягощенный аллергологический анамнез или аллергические заболевания у ребенка;
- необходимость проведения антибактериальной терапии больным астмой;
- показание антибактериального лечения больными, получающими метилксантины и антигистаминные препараты.

Высокая клиническая эффективность макропена, редкость нежелательных явлений позволяют более широко применять мидекамицин и мидекамицина ацетат у детей раннего и старшего возраста в поликлинических и стационарных условиях при внебольничных пневмониях, обострениях рецидивирующих бронхитов и хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Таточенко В.К.* Бронхиты. В кн.: Практическая пульмонология детского возраста (справочник) под. ред. Таточенко В.К. М. 2000; 101–112.
2. *Таточенко В.К., Середа Е.В., Федоров А.М. и др.* Антибактериальная терапия пневмоний у детей (пособие для врачей). Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия 2000; 2(4): 77–87.
3. *Таточенко В.К.* Антибактериальная терапия пневмоний у детей. Фарматека 2002; 11: 10–17.
4. *Вербички С.* Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у детей. Материалы международной конференции «Антибактериальная терапия в педиатрической практике». М. 1999; 42–44.
5. *Самсыгина Г.А., Зайцева О.В., Корнюшин М.А.* Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. Педиатрия 2000; 39.
6. *Сафронова А.Н., Тенне Н.А.* Современные подходы к терапии бронхитов у детей. Медицинская помощь 2000; 6: 26–28.
7. *Середа Е.В., Катосова Л.К.* Оральные антибактериальные препараты при бронхолегочных заболеваниях у детей. Русский медицинский журнал 2001; 9: 16–17: 706–709.
8. *Середа Е.В.* Бронхиты у детей: современные принципы терапевтической тактики. Фарматека 2002; 11: 38–44.
9. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н.* Макролиды в современной клинической практике. Смоленск 1998; 304.
10. *Страчунский Л.С., Жаркова Л.П., Авдеева Т.Г. и др.* Первое в России контролируемое сравнительное исследование антибиотиков у детей: макропен v.s. эритромицин. Педиатрия 1995; 4: 123–128.
11. *Periti P., Mazzei T., Mini E., et al.* Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. Clin Pharmacokinet 1992; 23: 106–131.
12. *Ivanovic D.* Clinical trial on midecamycin: statistical analysis. Midecamycin: data on file. KRKA 1989.
13. *Marchisio P., Calanchi A., Onorato J., et al.* Studio multicentrico sulla faringotonsillite in eta pediatrica. Riv Inf Ped 1989; 46: 239–249.
14. *Baba S.* Double blind comparison of roxithromycin and midecamycin acetate in the treatment of suppurative otitis media. In: The 16th International Congress of Chemotherapy. Jerusalem 1989 (abstr.).
15. *Жаркова Л.П., Богданович Т.М., Егорова О.А.* Мидекамицин (макропен) в лечении острого стрептококкового тонзиллофарингита у детей. Вопросы современной педиатрии 2002; 1(6): 28–31.