

В. П. Костромина, Л. Б. Ярощук ФРОМИЛИД УНО — НОВАЯ ФОРМА И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ

Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины

Стартовая антибактериальная терапия инфекционных заболеваний дыхательных путей предусматривает эмпирический подход к назначению антибиотиков. В настоящее время выбор препарата для эмпирической терапии инфекций у детей должен основываться на следующих свойствах: эффективности, безопасности (нежелательные явления), комплаенсе (возможность перорального применения, независимость от приема пищи, назначение 1–2 раза в день, короткий курс терапии) [3, 8, 10, 27].

Кларитромицин (Фромилид Уно) относится к группе так называемых новых макролидов и обладает практически всеми характеристиками антибиотика для эмпирического лечения респираторных инфекций у детей 12 лет и старше на амбулаторном этапе: высокая биодоступность при пероральном применении, высокая эффективность препарата, прием 1 раз в сутки, сбалансированная концентрация в тканях и крови, высокая внутриклеточная концентрация, высокая активность основного метаболита, спектр антибактериальной активности, который включает всех основных возбудителей инфекций дыхательных путей, и, наконец, безопасность и хорошая переносимость [6, 7, 13, 15, 20, 27].

Первый антибиотик группы макролидов — эритромицин был синтезирован в 1952 г. и по настоящий день широко применяется в клинической практике педиатров. Но сегодня наступил период "ренессанса" для этой фармакологической группы, особенно в педиатрической практике, где новые макролиды быстро завоевывают популярность из-за безопасности, удобства применения, высокой эффективности, быстрого влияния на основные симптомы заболевания. Макролидные антибиотики стали препаратами выбора при лечении внебольничных инфекций верхних и нижних дыхательных путей, отитов и многих других заболеваний ЛОР-органов и серьезно конкурируют с пенициллинами и цефалоспоридами [7, 9, 12, 13, 22, 28].

Безусловно, на амбулаторном этапе в педиатрической практике предпочтение отдается пероральным лекарственным средствам. Фромилид Уно обладает рядом особенностей, выгодно выделяющих его среди других макролидов. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 500 мг активного вещества — кларитромицина с модифицированным (пролонгированным) его освобождением, что позволяет назначать данный препарат 1 раз в сутки, независимо от приема пищи. Фромилид Уно в Европе рекомендован для лечения инфекций дыхательных путей микробного происхождения, вызванных типичной и атипичной флорой у детей старшего возраста (с 12 лет и старше) и взрослых. Что касается применения данной формы кларитромицина у детей более младшего возраста, то осенью 2005 г. на 5-ой конференции Общества детских инфекционных болезней в Калифорнии, профессор Техасского Университета G. H. McCracken (США) выступил с сообщением о перспективных направлениях в

терапии инфекционных заболеваний у детей и назвал новые антибиотики, которые, скоро появятся в педиатрической практике и среди них — пролонгированная форма кларитромицина 500 мг.

Что же выделяет Фромилид Уно среди других антибактериальных препаратов?

1. Избирательность действия, а, следовательно — безопасность применения. В этом аспекте Фромилид Уно является лидером в лечении заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Под избирательным действием Фромилида Уно понимают высокую активность препарата в отношении трех типичных (*Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*) и трех атипичных (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) микроорганизмов — наиболее распространенных возбудителей инфекций дыхательных путей, при сохранении жизнеспособности нормальной микрофлоры кишечника [20].

В настоящее время деление антибиотиков на препараты широкого и узкого спектра действия представляется условным и подвергается серьезной критике, в первую очередь из-за отсутствия критериев для такого деления. Ошибочным является представление о том, что препараты широкого спектра активности более "надежны", более "сильны". Сегодня антибиотики в большинстве случаев рассматриваются с точки зрения клинической эффективности при инфекции определенной органной локализации. Доказательством данного положения являются результаты проведенных множества контролируемых (сравнительных, рандомизированных, проспективных) клинических исследований [5, 12, 7, 8, 28].

Учитывая избирательность антибактериального действия Фромилида Уно, направленную на основные пневмопатогены, лишенную негативного влияния на нормальную собственную микрофлору кишечника человека, данная форма кларитромицина является **эффективным и безопасным** противомикробным средством в лечении бактериальных инфекций дыхательных путей у детей и взрослых.

По эффективности кларитромицин не уступает не только другим макролидам, но также цефалоспоридам I и II поколений, защищенным и незащищенным пенициллинам [8, 14, 19, 20]. Некоторые исследования указывают, что по активности против стафилококков, пневмококков и гемофильной палочки кларитромицин может превосходить такие широко применяемые в лечении респираторных инфекций антибиотики, как рокситромицин, цефалор и амоксициллин [5, 10, 13, 18].

2. Клиническая эффективность, которая определяется уникальным **фармакокинетическими свойствами** Фромилида Уно. Ретардная форма обеспечивает пролонгированный антибактериальный и высокий терапевтический эффект в режиме дозирования 1 раз в сутки. Пролонгированная форма — это медленное и постепенное высвобождение активного вещества по мере продвижения таблетки по желудочно-кишечному тракту, и интенсивное тканевое накопление кларитромицина обеспечивает

его постоянное присутствие в высоких концентрациях в очаге инфекции (органах дыхания). Достигая высокой сывороточной концентрации, кларитромицин хорошо проникает в ткани, накапливается в них, но при этом и в крови поддерживаются достаточно высокие концентрации препарата [4, 6, 18].

Для Фромилида Уно свойственен эффект "2 в 1". Что это означает? Приблизительно половина дозы кларитромицина, поступая в организм, метаболизируется в печени с образованием активного метаболита — 14-гидроксикларитромицина, который по антибактериальной активности не уступает предшественнику. Благодаря синергизму со своим активным метаболитом кларитромицин сохраняет высокую активность, даже если уровень препарата в крови несколько ниже минимальной подавляющей концентрации [13, 18].

Кларитромицин, благодаря хорошей растворимости как в воде, так и в липидах, легко проникает внутрь клеток (в т.ч. и в клетки иммунной системы — макрофаги и нейтрофилы) и накапливается в них в высоких концентрациях [5, 9, 20]. Высокие внутриклеточные концентрации кларитромицина имеют большое значение для лечения инфекций, вызванных внутриклеточными возбудителями (хламидиями, микоплазмами, легионеллами), доля которых значительно возрастает у детей старшего возраста. Кларитромицин свободно обменивается между межклеточной и внутриклеточной средой, и уровень антибиотика в очаге всегда превышает минимальную подавляющую концентрацию для многих патогенов [23].

3. Удобство применения, а значит и повышение комплаенса терапии. Учитывая, что концентрации кларитромицина в очаге воспаления намного превышают сывороточные, прием кларитромицина в пролонгированной форме (Фромилид Уно) в режиме дозирования 1 раз в сутки позволяет получить хорошие терапевтические результаты и низкую токсичность препарата, что особенно важно в педиатрической практике [14, 15, 18, 26, 27].

Фармакокинетические исследования в сравнении с традиционным двухкратным режимом приема показали, что ПФК при приеме по 250 или 500 мг два раза в день эквивалентна таковой при однократном приеме 500 или 1000 мг соответственно.

Использование антибиотиков внутрь, особенно пролонгированных форм (Фромилид Уно), значительно уменьшает риск распространения бактериальной инфекции, нивелирует потребность в дополнительных затратах (шприцы, спирт и т.п.), минимизирует проявления токсического действия препарата, оптимально для лечения в поликлинических условиях, и, что очень важно, повышает **комплаенс**. Прием 1 раз в сутки не вызывает негативных реакций у детей в отличие от болезненных инъекционных процедур и положительно влияет на настроение больного ребенка и его родителей, что создает благоприятную обстановку в окружении пациента и, несомненно, способствует скорейшему выздоровлению [27].

Однако следует подчеркнуть, что Фромилид Уно как стартовая и эмпирическая терапия на амбулаторном этапе показана в лечении легких и среднетяжелых форм бактериальных инфекций верхних дыхательных путей у детей, неосложненных острых внегоспитальных пневмоний и бронхитов, не требующих госпитализации.

При каких воспалительных заболеваниях дыхательных путей рекомендовано назначать Фромилид Уно в педиатрической практике?

К настоящему времени накоплен большой опыт применения кларитромицина в педиатрии, в частности, в лечении бактериальных инфекций респираторного тракта у детей. Учитывая спектр антибактериальной активности, а также хорошую переносимость кларитромицина (Фромилид Уно), его можно рекомендовать как препарат первого выбора на амбулаторном этапе для лечения следующих инфекций дыхательных путей у детей [6, 11, 13, 15, 17, 22, 24, 26]:

- инфекции верхних дыхательных путей: тонзиллит, фарингит, ларингит, синусит;
- инфекции нижних дыхательных путей: бронхиты, внегоспитальные пневмонии, в т.ч. атипичные формы);
- коклюш;
- бронхиальная астма, ассоциированная с носительством атипичной микрофлоры или обострение астмы, вызванное типичной или атипичной флорой.

Кроме того, Фромилид Уно является препаратом первого ряда для больных, в анамнезе у которых есть аллергия на пенициллины.

Тонзиллиты и фарингиты

Почти 30 % детей хотя бы один раз в жизни переносят стрептококковые тонзиллофарингиты [21]. Макролиды традиционно рассматриваются как альтернатива пенициллинам при ангине, вызванной гемолитическим стрептококком группы А, и считаются препаратами первого выбора у пациентов с аллергией к пенициллину. Макролиды столь же эффективны, как пенициллины, и обеспечивают эрадикацию возбудителя из миндалин более чем у 90–95 % больных, тем самым осуществляют надежную профилактику серьезных осложнений ангины — ревматизма и гломерулонефрита [5, 11, 16].

По данным крупного европейского многоцентрового исследования, при лечении тонзиллита или фарингита у 1065 детей кларитромицин был эффективен у 95 % больных [11, 16]. Данные о равной высокой клинической (98 % и 97 %) и бактериологической (86 % и 88 %) эффективности кларитромицина и амоксициллина при тонзиллофарингите были получены в контролируемом исследовании с участием 191 ребенка [11].

Фромилид Уно в дозе 1 таблетка (500 мг) 1 раз в сутки на протяжении 7–10 дней рекомендуется при лечении фарингита или тонзиллита у детей старше 12 лет.

Острые синуситы бактериальной этиологии

Кларитромицин хорошо проникает в слизистую придаточных пазух носа и накапливается там в концентрациях, превышающих сывороточные и минимальные подавляющие концентрации для возбудителей синусита [5, 11, 16, 17]. По данным многоцентрового европейского исследования с участием 310 детей, страдающих острым синуситом, и 315 детей с ринитом эффективность кларитромицина при синусите составила 97,3 %, а при рините — 93,8 % [17].

Фромилид Уно 1 раз в сутки на протяжении 7 дней рекомендован при лечении синуситов.

Инфекции нижних дыхательных путей у детей старшего возраста

Кларитромицин многие авторы рекомендуют как препарат первого выбора в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей у детей [8, 10, 14, 27].

По данным многоцентрового исследования, эффективность кларитромицина в лечении типичных внебольничных пневмоний у детей составила 94 %, а атипичных пневмоний — 98 %, эффективность при бронхитах —

95 %. В целом при лечении инфекций дыхательных путей почти у 3000 детей эффективность кларитромицина была расценена как отличная (исчезновение всех симптомов) — у 74,6 %, как хорошая (исчезновение основных симптомов) — у 21,7 %, как умеренная (уменьшение симптомов) — у 1,3 % [8, 27].

При лечении пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, у 32 детей кларитромицин показал 100 % эффективность [4]. В другом рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность кларитромицина и эритромицина при лечении 260 детей с атипичной пневмонией. Клиническое излечение в группе детей, получавших кларитромицин было достигнуто у 98 %, эрадикация микоплазм наблюдалась у 100 % больных, а хламидий — у 79 % [2, 8].

В случае нетяжелой внегоспитальной пневмонии лечение Фромилидом Уно проводится на протяжении 7–10 дней: 1 таблетка 1 раз в день, не разжевывая, запить небольшим количеством воды. Лечение острого бронхита предусматривает 7-дневный курс Фромилида Уно.

В последнее десятилетие в педиатрической практике наблюдается усиление значимости атипичных возбудителей, к которым относят хламидии, микоплазмы, легионеллы. Частота пневмоний, вызванных этими внутриклеточными возбудителями, постоянно растет, и в настоящее время колеблется от 5 до 50 % у детей в возрасте от 6 до 15 лет. Особенно характерны атипичные пневмонии для детей школьного возраста [8, 26].

Атипичная микоплазменная пневмония отождествляется с межклеточной интерстициальной пневмонией. При объективном обследовании больного обнаруживаются скудные физикальные изменения со стороны легких, поэтому их нередко называют "немыми", а рентгенологические изменения при этом достаточно выражены. Вторая, по распространенности, из атипичных инфекций — хламидийная пневмония и, более легкое ее проявление, но с упорным течением — острый бронхит, часто — обструктивный бронхит.

В специфической диагностике этих инфекций наиболее информативно выявление высокого титра антител Ig M, а в этиотропном лечении препаратами выбора являются современные макролиды — кларитромицин (Фромилид Уно). Продолжительность лечения Фромилидом Уно составляет 14 дней в дозе 1 таблетка в сутки.

Коклюш

Показано, что у детей с коклюшем макролиды не влияют на продолжительность заболевания, но уменьшают тяжесть клинических проявлений и вызывают быструю эрадикацию *Bordetella pertussis* из носоглотки [10, 26]. Поэтому макролиды, в том числе кларитромицин (Фромилид Уно), могут применяться как препараты выбора для лечения коклюша у детей, а также для профилактического лечения членов семьи больного [25].

Обычно рекомендуемая схема назначения Фромилида Уно в лечении (профилактики) коклюша — 1 таблетка 1 раз в сутки на протяжении 7 дней.

Бронхиальная астма

Результаты многих зарубежных и некоторых украинских авторов свидетельствуют, что инфицирование атипичными пневмопатогенами трахео-бронхиального дерева, обуславливает тяжелое течение или провоцирует обострения бронхиальной астмы [1, 5, 24, 25]. Учитывая, что в генезе инфекционного обострения бронхиальной астмы основную роль играют *S. Pneumoniae*, *H. Influen-*

zae, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, то антибактериальную терапию целесообразно проводить препаратами группы макролидов. Фромилид Уно — оптимальный, безопасный, антибиотик в дозе 1 раз в сутки на протяжении 7–14 дней.

Таким образом, Фромилид Уно является высокоэффективным и безопасным пероральным макролидным антибиотиком, обладающий высокой биодоступностью, не зависящей от приема пищи, удобный в применении (1 раз в сутки) и обладающий высокой целенаправленной противомикробной активностью в отношении основных типичных и атипичных возбудителей бактериальных инфекций дыхательных путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галінська В., Мостовий Ю. Вплив інфікування *Chlamydia pneumoniae* на перебіг бронхіальної астми // Ліки України. — 2005. — № 100. — С. 104–106.
2. Block S., Hedrick J., Hammerschlag M. R., Cassell G. H., Craft J. C. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. Erythromycin ethylsuccinate // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1995 — Vol. 14, № 6. — P. 471–477.
3. Charles L., Segreti G. Choosing the right macrolide antibiotic. A guide to selection // *Drugs.* — 1997 — Vol. 53, № 3 — P. 349–357.
4. Craft J. C., Aynilian G., Cox S. Clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumoniae due to *M. pneumoniae* in adult and pediatric patients // *ICMASK.* — 1996. — P. 10–11.
5. Drusano G. L., Craig W. A. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections // *J. Chemother.* — 1997. — Vol. 9, № 3. — P. 38–44.
6. Farhat C. K. Use of clarithromycin in respiratory infection in pediatrics // *Modern. Pediatr.* — 1995. — Vol. 31, № 2. — P. 4–12.
7. Guay D. R. Macrolide antibiotics in paediatric infectious diseases // *Drugs.* — 1996. — Vol. 51, № 4. — P. 515–536.
8. Harris J. A. Antimicrobial therapy of pneumonia in infants and children // *Sem. Res. Infect.* — 1996. — Vol. 11, № 3. — P. 139–147.
9. Ishi K., Saito Y., Itai S., Nemoto M., Takayama K., Nagai T. Comparative study of pharmacokinetic parameters between clarithromycin and erythromycin stearate in relation to their physicochemical properties // *Drug Develop. Pharm.* — 1998. — Vol. 24, № 2. — P. 129–137.
10. Jacobs R. F., Schutze G. E., Young R. A. et al. Antimicrobial agents. In: Principles and practice of pediatric infectious diseases // S. S. Long, L. K. Pickering, C. G. Prober (Eds.). New York. — 1997. — P. 1604–1662.
11. Kearsley N. L., Campbell A. A., Sanderson A. A., Weir R. D., Kamdar M.K., Coles S. J. Comparison of clarithromycin suspension and amoxycillin syrup for the treatment of children with pharyngitis and/or tonsillitis // *Br.J. Clin. Pract.* — 1997. — Vol. 51, № 3. — P. 133–137.
12. Klein J. O. History of macrolide use in pediatrics // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1997. — Vol. 16, № 4. — P. 427–431.
13. Klein J. O. Clarithromycin: where do we go from here? // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1993. — Vol. 12, № 3. — P. 148–151.
14. Langtry H. D., Brogden R. N. Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients // *Drugs.* — 1997. — Vol. 53, № 6. — P. 973–1004.
15. MacLean C. M. Novel clarithromycin research // In: *Macrolides in New Millennium.* 1998, Crete. — P. 34–35.
16. McCarthy J., Hedrick J., Gooch M. A short course of clarithromycin suspension vs. penicillin V suspension in children with streptococcal pharyngitis // *ICMASK.* — Barcelona. — 1998. — P. 140–141.
17. Miyazawa T., Iino Y., Ogawa K., Kishimoto H., Kakinuma M., Shiga J. Mucous pathology and macrolide treatment of paranasal sinusitis in children // *Jpn. J. Antibiot.* — 1998. — Vol. 51. P. 100–102.
18. Nightingale C. H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer macrolides // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1997. — Vol. 16. — P. 438–443.
19. Paffetti A., Mastropietro C., Mannozi P., Croce G.F., Del-Grosso B., le-Foche F., Summonti D., Chang G., Rossi F. La claritromicina nell'età pediatrica. Esperienza personale // *Minerva Pediatr.* — 1994. — Vol. 46, № 4. — P. 181–183.
20. Periti P., Mazzei T. Clarithromycin: pharmacokinetic and pharmacodynamic interrelationships and dosage regimen // *J. Chemother.* — 1999. — Vol. 11, № 1. — P. 11–27.

21. *Pichichero M. E.* Group A streptococcal tonsillopharyngitis: cost-effective diagnosis and treatment // *Ann. Emerg. Med.* — 1995. — Vol. 25, № 3. — P. 390–403.
22. *Rodriguez W. J., Wiedermann B. L.* The role of newer oral cephalosporins, fluoroquinolones, and macrolides in the treatment of pediatric infections // *Adv. Pediatr. Infect. Dis.* — 1994. — № 9. — P. 125–159.
23. *Rodvold K. A., Gotfried M. H., Danziger L. H., Servi R. J.* Intrapulmonary steady state concentrations of clarithromycin and azithromycin // *Antimicrob. Agents. Chemother.* — 1997. Vol. 41, № 6. — P. 1399–1402.
24. *Salpietro C. D., Bisignano G., Fulia F., Marino A., Barberi I.* Chlamydia trachomatis conjunctivitis in the newborn // *Arch. Pediatr.* — 1999. — Vol. 6, № 3. — P. 317–320.
25. *Sturmberg J. P., Watt P.* Could it be whooping cough? // *Aust. Fam. Physician.* — 1999. — Vol. 28, № 2. — P. 129–131.
26. *Tarlow M. J., Block S. L., Harris J., Kolokathis A.* Future indications for macrolides // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1997. — Vol. 16, № 4. — P. 457–462.
27. *Vogel F., Oberender P.* Pharmacoeconomical evaluation therapy with clarithromycin versus other antibiotics in the treatment of lower respiratory tract infections // *ICMASK.* — 1996. — P. 40–41.
28. *Wiedermann B. L.* Macrolides: clarithromycin and azithromycin // *Pediatr. Rev.* — 1998. — Vol. 19, № 7. — P. 238–239.