

ПЕДИАТРИЯ / PEDIATRICS

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.123.34>

СОВРЕМЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МАКРОЛИДОВ В ЗАРУБЕЖНОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Обзор

Шилова А.А.^{1,*}

¹ ORCID : 0000-0002-8647-6565;

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (ash14[at]list.ru)

Аннотация

В современном мире огромный интерес вызывают антибактериальные препараты группы макролидов, обладающие бактериостатическим, в высоких концентрациях и бактерицидным действием, противовоспалительным, иммуномодулирующим эффектами, благоприятным профилем безопасности, отсутствием перекрестной аллергии с бета-лактамами антибиотиками, в связи с этим широко применяющиеся в педиатрической практике, однако, при их использовании существует огромный риск развития антибактериальной резистентности.

Целью исследования явился анализ данных литературы крупных зарубежных исследований по применению макролидов в педиатрической практике за последние пять лет, который может способствовать профилактике развития резистентности микроорганизмов и обоснованному применению антибактериальных препаратов вообще и макролидов в частности.

Ключевые слова: макролидные антибиотики, безопасность, резистентность.

MODERN PRACTICE OF APPLICATION OF MACROLIDES IN FOREIGN PEDIATRIC PRACTICE

Review article

Shilova A.A.^{1,*}

¹ ORCID : 0000-0002-8647-6565;

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

* Corresponding author (ash14[at]list.ru)

Abstract

In the modern world there is great interest in antibacterial drugs of macrolides group, which have bacteriostatic, in high concentrations and bactericidal effect, anti-inflammatory, immunomodulatory effects, favorable safety profile, absence of polyvalent allergy with betalactam antibiotics, widely used in pediatric practice due to that fact, however, there is a huge risk of developing antibiotic resistance in using them.

The aim of the study was to analyze the literature data from major foreign studies on the use of macrolides in pediatric practice over the past five years, which may contribute to the prevention of development of microbial resistance and justified use of antibacterial drugs in general and macrolides in particular.

Keywords: Macrolide antibiotics, safety, resistance.

Введение

Антибактериальные препараты группы макролидов несколько десятилетий наиболее часто и широко применяются во всем мире, при этом они не только формально являются средствами эмпирической терапии, но и фактически занимают ведущее место, как в предпочтениях врачей, так и в реальных повседневных назначениях [1].

Макролиды в целом относятся к числу антибиотиков, благополучных по переносимости. Различные формы выпуска и низкая токсичность способствуют применению макролидов в амбулаторных условиях. Низкая сенсibiliзирующая активность делает их приоритетными при лечении инфекций у пациентов с сопутствующей аллергопатологией [2], [3], [4]. Важным достоинством макролидных антибиотиков, наряду с действием на пневмококки, является их высокая активность в отношении атипичных микроорганизмов. Макролиды, особенно азитромицин и кларитромицин способны проникать в бронхиальный секрет и легочную ткань, создавая в них концентрации, значительно превышающие таковые в сыворотке крови. Препараты характеризуются благоприятным профилем безопасности и отсутствием перекрестной аллергии с бета-лактамами антибиотиками. Макролиды рассматриваются в качестве терапии первого ряда при амбулаторном лечении заболеваний верхних дыхательных путей. Кларитромицин, спирамицин имеют формы, как для парентерального введения, так и для приема внутрь, поэтому обладают преимуществами при проведении ступенчатой терапии.

Макролиды нового поколения эффективны в качестве эмпирической терапии бактериальных инфекций ЛОР-органов, бронхолегочной патологии, эрадикации *H. pylori* и остаются в алгоритмах лечения, что подтверждается данными клинических исследований. Важно, что в таких исследованиях этиотропную терапию назначают эмпирически, без идентификации патогенного фактора. В то же время, необоснованное применение антибактериальных препаратов, в том числе, группы макролидов, приводит к росту резистентности у патогенных микроорганизмов, к нарушению нормальной микрофлоры, повышает риск развития нежелательных реакций, увеличению затрат на лечение.

Основная часть

Необоснованное использование антибиотиков является глобальной проблемой, приводящей к неоправданным затратам, побочным эффектам и устойчивости к противомикробным препаратам, и от ее решения зависит, сможет ли человечество в дальнейшем эффективно бороться с бактериальной инфекцией. Несмотря на звучавшие на протяжении многих лет предложения и инициативы по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, процесс идет медленно и самостоятельно с ним не может справиться ни одна отдельно взятая организация или государство. Устойчивость к антибиотикам может повлиять на каждого человека в любом возрасте и в любой стране.

Так, например, в исследовании Jaggi P. с соавторами в 2020 году, проводимом в 32 детских больницах США ученые выявили, что 1,7% госпитализированных детей получали как минимум один антимикробный препарат по причинам, не связанным с инфекцией, причем чаще всего использовались макролиды [5].

С другой стороны, Doan T. с соавторами в 2020 году в плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании показали, что массовое распространение азитромицина среди детей дошкольного возраста два раза в год в течение 2-х лет снижает детскую смертность в некоторых странах Африки, расположенных южнее пустыни Сахары, но при этом развивается устойчивость к макролидам. В этом исследовании также обнаружено увеличение немакролидной резистентности с массовым распределением азитромицина, а также, примечательным было увеличение детерминант резистентности, выявленных в четырех классах антибиотиков (аминогликозиды, бета-лактамы, триметоприм и метронидазол). Особый интерес представляют генетические детерминанты устойчивости к бета-лактамам, поскольку этот класс антибиотиков широко используется в странах Африки к югу от Сахары [6].

Предыдущие исследования Sié A. с соавторами в других группах населения показали связь между лечением одним классом антибактериальных препаратов и увеличением устойчивости к другим классам лекарств [7].

Kelly C. с соавторами в рандомизированных контролируемых исследованиях продолжительностью не менее четырех недель, целью которых явилось определение влияния макролидных антибиотиков при лечении взрослых и детей с бронхоэктазами выявили, что долгосрочная макролидная терапия может снизить частоту обострений и улучшить качество жизни пациентов, несмотря на то, что подтверждающие доказательства получены в основном из исследований азитромицина, а не других макролидов, и преимущественно среди взрослых, а не детей. Однако, исследователи пришли к выводу, что макролиды следует использовать с осторожностью, в связи с развитием микробной резистентности. Применение макролидов связано с повышенным риском сердечно-сосудистой патологии и других серьезных нежелательных явлений в других популяциях, и имеющиеся данные не могут исключить аналогичный риск среди пациентов с бронхоэктазами [8].

В работе Mi Y.M. (2021 год) с соавторами целью исследования стало изучение бактерицидного эффекта макролидов и β -лактамов на *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) в носоглотке и предоставление рекомендаций по лечению устойчивых к макролидам инфекций *B. pertussis*. Ученые выяснили, что изоляты *B. pertussis* имели высокую резистентность к макролидам. Макролиды являются препаратами выбора для лечения коклюша, вызванного чувствительными к макролидам штаммами, а некоторые β -лактамы, такие, как пиперациллин, следует рассматривать в качестве альтернативных антибиотиков для лечения резистентной к макролидам инфекции *B. Pertussis* [9].

В исследованиях связанных с внебольничной пневмонией в США Smith M.J. с соавторами ставит под сомнение необходимость применения макролидов, в частности азитромицина, при внебольничных пневмониях в педиатрической практике, несмотря на то, что это является одним из стандартов оказания медицинской помощи [10]. В то же время, Williams D.J. с коллегами заявляют, что эмпирические макролидные комбинированные терапии не дают никакой пользы по сравнению с β -лактамой монотерапией для детей, госпитализированных с внебольничной пневмонией. Результаты этого исследования вызывают вопросы о рутинном эмпирическом использовании макролидной комбинированной терапии в этой популяции [11].

В исследованиях Patel A. с соавторами (2021 г.) сообщается, что макролиды нацелены на синтез белка в бактериальных рибосомах и оказывают иммуномодулирующее действие. Они обычно охватывают грамположительные и грамотрицательные аэробные бактерии, а также атипичные бактерии. Макролиды демонстрируют различные фармакокинетические профили, что является важным фактором, который следует учитывать при назначении, поскольку это приводит к разным графикам дозирования, взаимодействиям и побочным эффектам. В результате исследования получены данные о том, что долгосрочный прием азитромицина снижает частоту обострений у детей с бронхоэктазами и может улучшить функцию легких. Однако длительное применение повышает устойчивость к противомикробным препаратам, в связи с чем, необходимо регулярно пересматривать показания к назначению антибактериальных препаратов данной группы [12].

Заключение

Таким образом, интерес к применению антибактериальных препаратов группы макролидов в клинической практике многих странах мира остается высоким. Макролидные антибиотики обладают важными иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами, характеризуются благоприятным профилем безопасности и хорошо переносятся пациентами, что позволяет назначать макролиды для терапии самого широкого круга заболеваний в качестве монотерапии или в сочетании с бета-лактамами антибиотиками у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, беременных, пациентов пожилого возраста и лиц с сопутствующей патологией. Однако, в результате большинства исследований, включая рандомизированные контролируемые, ученые приходят к выводу, что, несмотря на высокую эффективность, безопасность, низкую сенсibiliзирующую активность макролидов, данные препараты следует использовать с осторожностью, в связи с развитием микробной резистентности не только к макролидам, но и к другим классам антибактериальных препаратов.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Sié A. Antibiotic Prescription Patterns among Children Younger than 5 Years in Nouna District, Burkina Faso.. / A. Sié, B. Coulibaly, S. Adama et al. // The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. – 2019. – № 100(5). – p. 1121-1124. – DOI: 10.4269/ajtmh.18-0791
2. Гаращенко Т.И. Совещание «Роль и место современных макролидов в лечении бактериальных инфекций». / Т.И. Гаращенко, Н.А. Геппе, М.А. Гомберг и др. // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 9. – с. 692.
3. Mi Y.M. Effect of Macrolides and β -lactams on Clearance of Bordetella pertussis in the Nasopharynx in Children With Whooping Cough. / Y.M. Mi, C.Z. Hua, C. Fang et al. // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2021. – № 40(2). – p. 87-90. – DOI: 10.1097/INF.0000000000002911
4. Williams D.J. Effectiveness of β -Lactam Monotherapy vs Macrolide Combination Therapy for Children Hospitalized With Pneumonia. / D.J. Williams, K.M. Edwards, W.H. Self et al. // JAMA Pediatrics. – 2017. – № 171(12). – p. 1184-1191. – DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.3225
5. Doan T. Macrolide and Nonmacrolide Resistance with Mass Azithromycin Distribution. / T. Doan, L. Worden, A. Hinterwirth et al. // The New England Journal of Medicine. – 2020. – № 383(20). – p. 1941-1950. – DOI: 10.1056/NEJMoa2002606
6. Kelly C. Macrolide antibiotics for bronchiectasis. / C. Kelly, J.D. Chalmers, I. Crossingham et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2018. – № 3(3). – p. CD012406. – DOI: 10.1002/14651858.CD012406
7. Smith M.J. Macrolides and Pediatric Community-Acquired Pneumonia-Time for a Paradigm Shift?. / M.J. Smith // JAMA Pediatrics. – 2017. – № 171(12). – p. 1147-1148. – DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.3828
8. Patel A. Macrolides in children: judicious use, avoiding resistance and reducing adverse effects. / A. Patel, K. Meesters // Archives of Disease in Childhood: Education & Practice. – 2021. – № 106(4). – p. 216-219. – DOI: 10.1136/archdischild-2020-320357
9. Jaggi P. Use of Antimicrobial Agents in Hospitalized Children for Noninfectious Indications. / P. Jaggi, R.F. Hamdy, B. Lee et al. // Pediatric Infectious Diseases Society. – 2020. – № 9(4). – p. 490-493. – DOI: 10.1093/jpids/piz053
10. Синопальников А.И. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. / А.И. Синопальников, И.В. Андреева, О.У. Стецюк // Клиническая медицина. – 2012. – № 3. – с. 23-30.
11. Лазарева Н.Б. Макролиды: современная позиция в пульмонологической практике. / Н.Б. Лазарева, Е.В. Реброва, А.Ю. Рязанова и др. // Практическая пульмонология. – 2019. – № 1. – с. 66-75.
12. Дронов И.А. Стартовая антибактериальная терапия при внебольничной пневмонии у детей: результаты многоцентрового исследования. / И.А. Дронов, А.Б. Малахов, М.К. Ермакова и др. // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – № 16(1). – с. 14-22. – DOI: 10.20953/1817-7646-2021-1-14-22

Список литературы на английском языке / References in English

1. Sié A. Antibiotic Prescription Patterns among Children Younger than 5 Years in Nouna District, Burkina Faso.. / A. Sié, B. Coulibaly, S. Adama et al. // The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. – 2019. – № 100(5). – p. 1121-1124. – DOI: 10.4269/ajtmh.18-0791
2. Garashhenko T.I. Coveshhanie «Rol' i mesto sovremenny'x makrolidov v lechenii bakterial'ny'x infekcij» [Conference "The Role and Place of Modern Macrolides in the Treatment of Bacterial Infections" (resolution)]. / T.I. Garashhenko, N.A. Geppe, M.A. Gomberg et al. // Russkij medicinskij zhurnal [Russian Medical Journal]. – 2014. – № 9. – p. 692. [in Russian]
3. Mi Y.M. Effect of Macrolides and β -lactams on Clearance of Bordetella pertussis in the Nasopharynx in Children With Whooping Cough. / Y.M. Mi, C.Z. Hua, C. Fang et al. // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2021. – № 40(2). – p. 87-90. – DOI: 10.1097/INF.0000000000002911
4. Williams D.J. Effectiveness of β -Lactam Monotherapy vs Macrolide Combination Therapy for Children Hospitalized With Pneumonia. / D.J. Williams, K.M. Edwards, W.H. Self et al. // JAMA Pediatrics. – 2017. – № 171(12). – p. 1184-1191. – DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.3225
5. Doan T. Macrolide and Nonmacrolide Resistance with Mass Azithromycin Distribution. / T. Doan, L. Worden, A. Hinterwirth et al. // The New England Journal of Medicine. – 2020. – № 383(20). – p. 1941-1950. – DOI: 10.1056/NEJMoa2002606
6. Kelly C. Macrolide antibiotics for bronchiectasis. / C. Kelly, J.D. Chalmers, I. Crossingham et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2018. – № 3(3). – p. CD012406. – DOI: 10.1002/14651858.CD012406
7. Smith M.J. Macrolides and Pediatric Community-Acquired Pneumonia-Time for a Paradigm Shift?. / M.J. Smith // JAMA Pediatrics. – 2017. – № 171(12). – p. 1147-1148. – DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.3828
8. Patel A. Macrolides in children: judicious use, avoiding resistance and reducing adverse effects. / A. Patel, K. Meesters // Archives of Disease in Childhood: Education & Practice. – 2021. – № 106(4). – p. 216-219. – DOI: 10.1136/archdischild-2020-320357

9. Jaggi P. Use of Antimicrobial Agents in Hospitalized Children for Noninfectious Indications. / P. Jaggi, R.F. Hamdy, B. Lee et al. // *Pediatric Infectious Diseases Society*. – 2020. – № 9(4). – p. 490-493. – DOI: 10.1093/jpids/piz053
10. Sinopal'nikov A.I. Bezopasnost' makrolidny'x antibiotikov: kriticheskij analiz [Safety of macrolide antibiotics: a critical analysis]. / A.I. Sinopal'nikov, I.V. Andreeva, O.U. Stecyuk // *Klinicheskaya medicina [Clinical Medicine]*. – 2012. – № 3. – p. 23-30. [in Russian]
11. Lazareva N.B. Makrolidy': sovremennaya poziciya v pul'monologicheskoy praktike [Makrolidy: sovremennaya pozitsiya v pul'monologicheskoy praktike]. / N.B. Lazareva, E.V. Rebrova, A.Yu. Ryazanova et al. // *Prakticheskaya pul'monologiya [Practical Pulmonology]*. – 2019. – № 1. – p. 66-75. [in Russian]
12. Dronov I.A. Startovaya antibakterial'naya terapiya pri vnebol'nichnoj pnevmonii u detej: rezul'taty' mnogocentrovogo issledovaniya [Initial antibacterial therapy for community-acquired pneumonia in children: results of a multicenter study]. / I.A. Dronov, A.B. Malaxov, M.K. Ermakova et al. // *Voprosy' prakticheskoy pediatrii [Clinical Practice in Pediatrics]*. – 2021. – № 16(1). – p. 14–22. – DOI: 10.20953/1817-7646-2021-1-14-22 [in Russian]