



# Применение мидекамицина в педиатрической практике

С.Б. Крутихина

Адрес для переписки: Светлана Борисовна Крутихина, svetulkakru@gmail.com

Антибиотикотерапия занимает одно из ведущих мест в комплексе лечебных мероприятий при различных инфекционных заболеваниях. Когда вопрос касается выбора препарата для маленького пациента, на первый план выходят безопасность и отсутствие серьезных побочных эффектов. В настоящее время препаратами с минимальным спектром нежелательных явлений и благоприятными фармакокинетическими свойствами признаны макролиды. Ярким представителем группы макролидов является мидекамицин. Благодаря высокой эффективности, отсутствию выраженных нежелательных явлений, удобству в применении, наличию двух детских лекарственных форм (таблетки и суспензия) антибиотик получил широкое распространение в педиатрической практике.

**Ключевые слова:** антибиотикотерапия, макролиды, мидекамицин

Макролидные антибиотики используют при многих инфекциях, прежде всего внебольничного происхождения. История их применения насчитывает свыше 40 лет. Первым антибиотиком-макролидом, нашедшим клиническое применение, стал эритромицин, полученный в 1952 г. из культуры почвенного гриба *Streptomyces erythreus*. К настоящему времени создано около 20 макролидных антибиотиков, восемь из них активно применяются в клинической практике [1]. Макролиды считаются одним из интенсивно развивающихся классов антибиотиков благодаря высокой эффективности и относительной безопасности. Они характеризуются широким спектром антимикробной активности и благоприятными фармакокинетическими свойствами, хорошо переносятся маленькими пациентами. Важной составляющей клиничес-

кого успеха макролидов является активность в отношении не только обычных возбудителей, но и внутриклеточных патогенов [1, 2]. По происхождению макролиды подразделяют на природные и полусинтетические. По химической структуре выделяют 14-, 15- и 16-членные макролиды в зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце (см. таблицу).

В педиатрической практике широкое применение нашли мидекамицин, рокситромицин, спирамицин, джозамицин, азитромицин. Мидекамицин является природным 16-членным макролидом, продуцируемым грибом *Streptomyces mycarofaciens*. Препарат применяется в клинической практике с 1985 г. Полусинтетическое производное мидекамицина – мидекамицина ацетат по сравнению с природным аналогом обладает улучшенными антимик-

робными и фармакологическими свойствами. Он лучше всасывается в желудочно-кишечном тракте и создает более высокие тканевые концентрации. Механизм действия мидекамицина состоит в связывании с каталитическим пептидил-трансферазным центром 50s-субъединицы рибосом, что приводит к нарушению процессов транслокации и транспептидации, преждевременному отщеплению растущей тРНК-полипептидной цепочки и, как следствие, подавлению синтеза белка в рибосомах микробных клеток [1, 3].

Мидекамицин высокоэффективен в отношении грамположительных микроорганизмов *Streptococcus pneumoniae*, *St. pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, грамотрицательных кокков и палочек *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*. Низкая чувствительность отмечается у *Haemophilus influenzae*. Как и другие макролиды, мидекамицин активен в отношении внутриклеточных микроорганизмов (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *M. hominis*, *Ureaplasma urealyticum*).

Мидекамицина ацетат обладает постантибиотическим эффектом, что, по мнению ряда ученых, обусловлено необратимыми изменениями рибосом возбудителя, приводящими к блокированию транслокации [1, 3, 4]. Группа макролидов в целом и мидекамицин в частности характеризуются противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.



Макролиды повышают активность Т-киллеров, накапливаются в нейтрофилах и макрофагах, усиливают их фагоцитарную активность и миграцию в очаг воспаления. Кроме того, макролиды влияют на окислительные реакции в фагоцитах и способствуют их дегрануляции, повышают продукцию противовоспалительного цитокина (интерлейкина (ИЛ) 10) моноцитами, уменьшают выработку провоспалительных цитокинов моноцитами (ИЛ-1, фактор некроза опухоли альфа) и лимфоцитами (ИЛ-2), снижают образование медиаторов воспаления – простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов. Противовоспалительное действие проявляется даже при субтерапевтических концентрациях макролидов и сравнимо с эффектом нестероидных противовоспалительных препаратов.

Приобретенная устойчивость к макролидам вырабатывается быстро, но после прекращения контакта с антибиотиком чувствительность к нему со временем восстанавливается. К мидекамицину не вырабатывается резистентность по MLS-типу (модификация мишени действия – рибосомальной 50s-субъединицы). Кроме того, в меньшей степени характерно развитие других механизмов резистентности (изменение проницаемости клеточной стенки, инактивация антибиотика и эффлюкс) [1, 3].

Мидекамицин по сравнению с эритромицином обладает лучшими органолептическими и фармакокинетическими свойствами, лучше всасывается в желудочно-кишечном тракте, стабилен в кислой среде, быстро и достаточно полно абсорбируется в тканях, создавая высокие концентрации во внутренних органах из-за высокой растворимости в липидах, в частности миндалинах, бронхах и легких. Следовые концентрации обнаруживаются в гайморовых пазухах.

Мидекамицин в значительных количествах экскретируется с грудным молоком. Препарат быстро всасывается в кровь, достигая

Таблица. Классификация макролидов

14-членное лактонное кольцо		15-членное лактонное кольцо	16-членное лактонное кольцо
Природные соединения	Полусинтетические производные	Азалиды	Природные соединения
Эритромицин	Диритромицин Рокситромицин Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамицин Спирамицин Джозамицин

пиковой концентрации у детей в сыворотке крови через 1–3 часа после приема в дозе 10–30 мг/кг (0,76–2,3 мг/л).

После однократного приема регистрируются два пика максимальной концентрации. Второй пик (нередко превышающий первый) обусловлен способностью препаратов накапливаться в желчи с последующим повторным всасыванием из кишечника.

Связывание с белками плазмы составляет около 47%.

Препарат и его метаболиты выводятся в основном через печень (70%) и почки (10%).

Результаты клинического многоцентрового исследования, проведенного в России, позволили подтвердить преимущества мидекамицина перед эритромицином в отношении безопасности применения у детей. Побочные реакции на фоне применения эритромицина наблюдались в два раза чаще, чем при использовании мидекамицина.

Согласно результатам трехлетнего постмаркетингового клинического наблюдения в Японии, включавшего 12 169 детей (87% пациентов младше шести лет), получавших сироп мидекамицина ацетата, побочные эффекты развились лишь у 66 из них (0,54% случаев, у детей до года – 0,97%). При этом лишь в 0,38% случаев отмечались нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, в 0,15% – кожная сыпь и в 0,01% – повышение активности печеночных ферментов. Серьезных побочных эффектов не зарегистрировано. Ни у одного из 26 больных с аллергией на бета-лактамы антибиотиков при назначении мидекамицина аллергических симптомов не зафиксировано [5]. На основании результатов исследования мидекамицина ацетат

признан самым безопасным макролидом [4, 6, 7].

В Научном центре здоровья детей также проводилось исследование побочных эффектов мидекамицина и мидекамицина ацетата у 76 детей. Побочные реакции в виде болей в животе, диспепсических явлений отмечались у трех пациентов. У одного ребенка с пищевой и лекарственной аллергией в анамнезе на третий день лечения появилась аллергическая сыпь, которая была купирована в течение суток после отмены препарата. Это свидетельствовало о наличии нежелательных реакций только у 4% больных [2].

Результаты изучения проблемы межлекарственного взаимодействия показали, что мидекамицин в отличие от эритромицина является слабым ингибитором микросомальной системы цитохрома P450 [1]. Поэтому он не оказывает существенного влияния на концентрацию теофиллина и антигистаминных препаратов, что позволяет применять его по показаниям у детей с аллергическими заболеваниями.

Мидекамицин в России выпускается в двух лекарственных формах – таблетки 400 мг и порошок для приготовления суспензии – 175 мг мидекамицина ацетата в 5 мл суспензии. Таблетированная форма имеет возрастные ограничения и противопоказана детям до трех лет. Для формы в виде суспензии возрастных ограничений не установлено.

Мидекамицин широко применяется в клинической педиатрической практике. Результатами многочисленных исследований, проведенных во многих отечественных и зарубежных медицинских центрах, подтверждена высокая клиническая и бактериологическая эффективность мидекамицина

недкамидия



(98–85%) у детей при ринофарингитах, тонзиллитах, синуситах, пневмониях и хронических бронхитах [7, 8].

Возбудителями острого тонзиллита могут быть не только вирусы и бактерии, но также простейшие и грибы. Как правило, у детей в возрасте до трех лет острый тонзиллит связан с вирусами. У детей в возрасте от пяти лет преобладают бактериальные формы. При этом пик заболеваемости бетагемолитическим стрептококком группы А (БГСА) приходится на возраст от пяти до десяти лет. БГСА является причиной острых бактериальных ангин в 25–30% случаев. Но при рецидивирующих тонзиллитах БГСА выделяют у 50% детей, в том числе в ассоциации с золотистым и эпидермальным стафилококком, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *St. pneumoniae*, *M. catarrhalis* у 52% детей [6].

В последние годы наметилась тенденция к увеличению доли внутриклеточных возбудителей (микоплазм и хламидий) в этиологии тонзиллофарингитов у детей, особенно дошкольного возраста. Частота обнаружения может превышать 10% [4]. Безусловно, высокая активность макролидов по отношению к внутриклеточным возбудителям, которые встречаются у 40–45% детей с рецидивирующим хроническим тонзиллитом, аденоидитом, обеспечивает им лидирующие позиции в борьбе с данной патологией. Особенно часто эти возбудители встречаются у иммунокомпрометированных детей, у детей с лимфатической конституцией, с перемежающейся инфекцией нижних и верхних дыхательных путей, у часто болеющих детей. Макролиды – единственные безопасные препараты для детей, инфицированных этими возбудителями. Подтверждение тому – опыт использования 16-членного макролида мидекамицина в терапии обострения хронического тонзиллита у детей с паратонзиллярными абсцессами. Отличные результаты, то есть практически полное выздоровление, у 87% детей свидетельствуют об устойчивом эф-

фекте мидекамицина в терапии рецидивирующего осложненного хронического тонзиллита [6]. Препарат использовался в дозе 30–50 мг/кг/сут как в виде таблеток, так и в виде суспензии семь – десять дней при остром тонзиллите и от десяти до 14 дней при обострении хронического тонзиллита.

Таким образом, в настоящее время макролиды могут стать препаратами первого выбора при остром, обострениях хронического тонзиллита и их осложнениях у детей. В то же время макролиды не могут являться препаратами первого выбора у детей с такими заболеваниями ЛОР-органов, как острый средний отит, острый синусит. То есть речь идет о заболеваниях, в 15–32% случаев ассоциированных с *H. influenzae*.

Мидекамицин наряду с другими макролидами является препаратом выбора при острых бронхитах и обострении хронических бронхитов, атипичных пневмониях, вызванных внутриклеточными возбудителями, а также при внебольничной пневмонии, особенно у детей с аллергией и повышенной чувствительностью к пенициллиновым препаратам [2, 7].

При внебольничной пневмонии у детей в возрасте от одного до шести месяцев атипичные возбудители выявляются более чем в 30% случаев, чаще *S. trachomatis*, реже *M. hominis*. У детей до года существенную роль играет стафилококк как возбудитель осложненных форм пневмонии (58%). В то же время в этиологии пневмоний детей второго полугодия жизни в качестве инфекционного агента заметную роль начинает играть *St. pneumoniae*. У детей в возрасте от шести месяцев до шести лет *M. pneumoniae* выявляется в 10–15% случаев. В возрасте от семи до 15 лет увеличивается доля атипичных пневмоний, вызванных *M. pneumoniae* (20–40%) и *S. pneumoniae* (7–24%). Частота выделения *St. pneumoniae* у детей в возрасте от года до трех лет возрастает до 62%, в возрасте старше трех лет – до 70%.

Было проведено отечественное контролируемое сравнительное

исследование эффективности эритромицина и мидекамицина у детей в возрасте от года до 15 лет с неосложненной внебольничной пневмонией, обострением хронических бронхолегочных заболеваний и рецидивирующего бронхита [2]. Эритромицин назначали в дозе 30–50 мг/кг/сут четыре раза в сутки, мидекамицин – в дозе 30–50 мг/кг/сут два-три раза в сутки. Курс лечения при пневмонии и бронхите составлял семь – десять дней, при хронических заболеваниях органов дыхания – от десяти до 14 дней и более. Эритромицин и мидекамицин, как и другие пероральные антибиотики, назначались при легком и среднетяжелом течении заболеваний органов дыхания. Основанием для применения мидекамицина при внебольничных пневмониях, обострениях хронических бронхолегочных заболеваний служили данные, свидетельствовавшие о высокой чувствительности к нему пневмотропной флоры, в том числе атипичных возбудителей, а также его способности образовывать высокие концентрации в бронхиальном секрете и легких. Результаты данного исследования показали эффективность перорального препарата эритромицина при внебольничной пневмонии у 75% детей. Однако при этом достаточно часто (16% случаев) наблюдались побочные реакции (диспепсические явления, тошнота, рвота, боль в животе), что требовало у части больных отмены препарата. При обострении хронических бронхолегочных заболеваний эритромицин оказался эффективным в 71% случаев, но частота нежелательных явлений в этой группе была еще выше (19%). Более высокая эффективность мидекамицина зафиксирована при внебольничной пневмонии (70%). Только у одного ребенка отмечались побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (боль в животе). Более выраженный терапевтический эффект получен у детей при обострении рецидивирующего бронхита (93%). Только у одно-



го ребенка наблюдались побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта [2].

С учетом того что макролиды одинаково хорошо воздействуют как на внеклеточных, так и на внутриклеточных возбудителей, мидекамицин может быть использован при лечении ряда урогенитальных инфекций, вызванных хламидиями, микоплазмой и т.д. Урогенитальные хламидиозы и микоплазмозы в настоящее время занимают значительное место среди болезней, передаваемых половым путем. У новорожденных колонизация половых путей микоплазмами происходит во время родов. По данным Всемирной организации здравоохранения, 60–70% детей, родившихся от матерей с хламидийной и миколазменной

инфекцией, были инфицированы [9]. Обычно инфекции протекают латентно и бессимптомно, обостряются при стрессовых ситуациях. Лечение предполагает обязательное применение иммуностимулирующей терапии и макролидов. Мидекамицин может быть препаратом выбора.

Макролиды нашли применение и в гастроэнтерологии – при лечении хронических гастродуоденитов, ассоциированных с *H. pylori*. Мидекамицин также активен в отношении *H. pylori*, что позволяет рассматривать вопрос о его включении в схемы эрадикационной терапии, если применение кларитромицина не представляется возможным.

Мидекамицин эффективен при лечении детей с пиодермиями, что

также подтверждено результатами исследований [3, 10]. Мидекамицин применяется при коклюше у детей (среднетяжелая и тяжелая форма) и включается в комплекс лечебных мероприятий при дифтерии зева.

Высокая чувствительность к мидекамицину типичных пневмотропных и атипичных возбудителей, вызывающих инфекции дыхательных путей и урогенитального тракта у детей, удобство в применении, наличие двух детских лекарственных форм (таблетки и суспензия), кратность приема до двух раз в сутки, высокая эффективность и отсутствие выраженных нежелательных явлений позволяют рекомендовать антибиотик для широкого применения в педиатрической практике. \*

## Литература

1. Строчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998.
2. Середа Е.В., Катосова Л.К. Современные подходы к применению макролидов при заболеваниях органов дыхания у детей // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 8. № 1. С. 34–39.
3. Дзюблик А.Я. Мидекамицин: краткий клинико-фармакологический обзор // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007. Т. 9. № 1. С. 66–72.
4. Линьков В.И., Цурикова Г.П., Нуралова И.В., Панькина Н.А. Значение хламидийной инфекции в развитии хронических воспалительных заболеваний глотки // Новости отоларингологии и логопатологии. 1995. № 3 (4). С. 146–146.
5. Кашиimoto К. Место макролидов в педиатрической практике. Материалы Международной конференции «Антибактериальная терапия в педиатрической практике». М., 1999.
6. Гаращенко Т.И., Богомильский М.Р., Шишмарева Е.В. Новые подходы к лечению обострений хронического тонзиллита у детей // Детские инфекции. 2004. № 1. С. 24–27.
7. Строчунский Л.С. Многоцентровое сравнительное клиническое исследование препарата Макропен при лечении детей в России // KrKa Med. Farm. 1996. Vol. 16 (28). P. 34–40.
8. Marchisio P., Calanchi A., Onorato J. et al. Studio multicentrico sulla faringotonsillite in eta pediatrica // Riv. Inf. Ped. 1989. Vol. 4. P. 239–249.
9. Ключников С.О., Болдырев В.Б. Применение макролидов у детей в современных условиях // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15. № 21. С. 1552–1558.
10. Лукьянов С.В. Макролиды в терапии инфекций дыхательной системы. Клиническая фармакология макролидов // Consilium Medicum. 2004. Т. 6. № 10. С. 769–773.

## Use of Midecamycin in Pediatric Practice

S.B. Krutikhina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
University Children's Clinical Hospital, Moscow

Contact person: Svetlana Borisovna Krutikhina, svetulkakru@gmail.com

*Antibiotic therapy holds one of the lead places in a complex of therapeutic measures in various infectious diseases. When it comes to choice of antibiotics for a young patient, safety and lack of serious side effects come to the first place. At present, macrolides are considered as the drugs with the minimum spectrum of adverse events and beneficial pharmacokinetic properties. Among them midecamycin is one of the most prominent members. Owing to high efficacy, lack of marked adverse events, ease of use, and availability of midecamycin in two pediatric formulations (tablets and suspension) it become widely used in pediatric practice.*

**Key words:** antibiotic therapy, macrolides, midecamycin