

Возможности применения макролидов в амбулаторной педиатрической практике.

Назаренко О.Н., Твардовский В.И., Загорский С.Э., Ермакова О.Э., Бомберова Л.А.

Белорусский государственный медицинский университет, 10 детская городская
клиническая поликлиника, г. Минск.

Резюме.

Проведен анализ современных данных по использованию макролидов у детей с акцентом на возможности и перспективы их применения в амбулаторно-поликлинической практике. Освещены особенности их фармакокинетики. Продемонстрирована эффективность макролидов в отношении патологии ЛОР-органов и верхних дыхательных путей у детей, при внебольничных пневмониях различной этиологии, хламидийной, микоплазменной инфекциях, а также при хеликобактериозе и кампилобактериозе. Показаны преимущества азитромицина и кларитромицина и определены ситуации, в которых макролиды могут быть препаратами первого выбора у детей.

Macrolide antibiotic use in pediatric outpatient setting.

Nazarenko O.N., Tvardovski V.I., Zagorski S.E., Ermakova O.E., Bomberova L.A.
Belarusian State Medical University, Pediatric Outpatient Clinic N 10, Minsk, Belarus.

Abstract.

Review of current data regarding macrolide antibiotic use in children with focus on outpatient setting has been done. Pharmacokinetics features of macrolide antibiotic have been covered. Efficacy of macrolide antibiotic use in ENT pathology, upper respiratory tract infections in children, community-acquired pneumonia, chlamydia and mycoplasma infections and also in *Helicobacter pylori* and *Campylobacter* infections has been demonstrated. Advantages of Azithromycin and Clarithromycin as well as situations where macrolide antibiotic can be the first drug of choice have been described.

Современная медицина немыслима без антибактериальных препаратов, успешно применяющихся у больных с различными заболеваниями. Огромная роль антибиотиков в лечении заболеваний, вызываемых бактериями, бесспорна, однако следует сказать, что эта группа лекарственных средств почти в 50% случаев, по мнению ведущих мировых экспертов, применяется необоснованно [1,2]. К сожалению, педиатры амбулаторно-поликлинических учреждений зачастую вынуждены назначать стартовую антибактериальную терапию эмпирически, без определения возбудителя, руководствуясь информацией о наиболее частых возбудителях при той или иной патологии. Такая тактика оправдана, если у пациента есть признаки бактериального заболевания, однако нередки случаи, когда антибиотики назначают больным с ОРВИ и диареями, которые чаще всего имеют вирусную этиологию [3,4].

В последние годы в медицинскую практику внедрено много новых антибиотиков разных фармакологических групп. Наибольшее внимание педиатров привлекает группа макролидов. Этому способствует рост частоты лекарственной аллергии к пенициллинам и цефалоспорином в детской популяции (до 10% случаев), а также неэффективность β-лактамов при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями [5]. Среди антибактериальных групп макролиды, созданные более чем полвека назад, продолжают оставаться одним из наиболее часто используемых классов антимикробных средств. Согласно результатам исследования Европейского общества антимикробной

химиотерапии (ESAC), проведенного в 2001–2002 гг., в большинстве стран Европы макролиды занимают второе место среди антибиотиков по объему потребления в амбулаторной практике, уступая только пенициллинам [6,7]. Макролиды – сравнительно небольшая группа антибактериальных препаратов. К настоящему времени известно немногим более 10 антибиотиков этой группы [8].

Основу химической структуры макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо с одним или несколькими углеводными остатками. В зависимости от числа атомов углерода в макроциклическом кольце их подразделяют на 14–, 15– и 16–членные (табл. 1). [9]. Представителем первого поколения так называемых «старых» макролидов является эритромицин. Особенности фармакокинетики, значительный процент нежелательных явлений и рост микробной резистентности создали предпосылки в конце XX века к разработке и внедрению в практику второго поколения макролидов. «Новые» макролиды имеют более широкий спектр антимикробной активности, включающий возбудителей – внутриклеточных патогенов, при сохраняющемся низком уровне резистентности микроорганизмов. Многие из них обладают уникальными дополнительными противовоспалительными и иммуномодулирующими эффектами. [6,10].

Табл. 1. Классификация макролидов [9,11].

14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
Природные		
Эритромицин Олеандомицин		Спирамицин Джозамицин Мидекамицин
Полусинтетические		
Рокситромицин Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат

Антимикробное действие макролидов обусловлено нарушением синтеза белка на этапе трансляции в клетках чувствительных к ним микроорганизмов. Характер антимикробного действия макролидов обычно бактериостатический, хотя в определенных условиях, зависящих от вида микроорганизмов и концентрации препаратов, возможно бактерицидное действие (например, в отношении *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, возбудителей дифтерии, коклюша). [8,11-13].

Макролиды обладают примерно одинаковым спектром антибактериальной активности, включающим грамположительные (*S. agalactiae*, пенициллиночувствительные штаммы *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. aureus MS*), ряд грамотрицательных (*B. burgdorferi*, *G. vaginalis*, *H. pilory*, *B. pertusis*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *T. gondii* и др.), а также внутриклеточные возбудители (*C. jejuni*, *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *Legionella spp.*, *M. pneumoniae*). Однако существуют и различия. Так, против метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* наиболее активны кларитромицин и мидекамицин [8,10-13]. Азитромицин превосходит другие макролиды по активности против *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *C. jejuni*, риккетсий, вызывающих атипичную пневмонию, а также возбудителей болезни Лайма. Кроме того, азитромицин является

единственным из макролидов, способным действовать на *Enterobacteriaceae*, такие, как кишечная палочка, шигеллы и, в меньшей степени, сальмонеллы. Кларитромицин превосходит другие макролиды по действию на *L. pneumophila* и *H. pylori*. В отношении палочки коклюша наивысшую активность проявляют кларитромицин и эритромицин, а наиболее слабое действие оказывают рокситромицин и джозамицин [8].

Привлекательность применения макролидов в амбулаторной педиатрической практике объясняется следующими моментами.

Особенности фармакокинетики препаратов. Для макролидов характерно наличие таких фармакологических характеристик, как быстрое всасывание в желудочно-кишечном тракте, за исключением эритромицина, прекрасное проникновение в ткани, хорошая клиническая и биологическая переносимость, выгодно отличающих их от антибиотиков других групп. Проникая в различные ткани, они особенно хорошо накапливаются в легочной ткани, бронхиальной слизи, бронхиальном секрете, слюне, миндалинах, среднем ухе, синусах [8]. Кроме того, им присуща способность накапливаться не просто в тканях, а внутриклеточно в концентрациях, в несколько раз превышающих их содержание в крови. Так, единственный 15-членный макролид азитромицин (Азалид) характеризуется наиболее выраженной среди всех макролидов способностью накапливаться в клетках ретикулоэндоцитозной системы организма, а также в других клетках и тканях. Его концентрация в альвеолярных макрофагах превышает концентрацию в плазме крови в 240 раз (!), а в нейтрофилах – примерно в 40 раз [2–6,8,11-14]. Сказанное объясняет высокую эффективность и пролонгированность действия препарата. В результате способности макролидов к внутриклеточному накоплению достигается бактерицидный эффект препаратов против группы внутриклеточных возбудителей, таких, как хламидии, микоплазмы, легионеллы, возбудители боррелиоза и т.д. Причем подобным эффектом обладают очень немногие антибиотические группы, в частности тетрациклины и фторхинолоны. Использование же этих антибиотиков в педиатрии ограничено. Тетрациклины разрешены к использованию только у детей старше 8 лет, а фторхинолоны вообще не разрешены.

Многим макролидам присущ постантибиотический эффект, под которым понимается ингибирование жизнедеятельности бактерий после их кратковременного контакта с макролидным препаратом. В основе этого эффекта лежат необратимые изменения в рибосомах микроорганизмов, следствием чего является стойкий блок транслокации, за счет чего антибактериальное действие препарата усиливается и пролонгируется, что позволяет назначать некоторые из них (азитромицин) коротким курсом [14].

Кроме того, макролиды обладают отчетливой противовоспалительной активностью, не связанной с их антибактериальным эффектом: они повышают чувствительность бактерий к фагоцитозу, усиливая его. Это снижает агрессивность микробов по отношению к тканям макроорганизма и способствует освобождению его от инфекции [8,14].

Удобство применения, сочетающееся с эффектом пролонгированного действия. Подавляющее большинство макролидных препаратов назначают внутрь, а у детей до 12 лет все макролиды назначают только *per os*.

Наиболее оптимальными органолептическими свойствами обладают азитромицин и кларитромицин, которые имеют также специальные детские лекарственные формы (суспензии), позволяющие широко использовать их в раннем детстве.

Азитромицин, кроме того, имеет уникальную даже для группы макролидов фармакокинетику с минимальным содержанием антибиотика в крови и значительным внутриклеточным накоплением препарата, а также постепенным выведением его из организма. [8,15]. Эта особенность препарата позволяет принимать его, во-первых, однократно в сутки. Во-вторых, в первые сутки вводится максимальная доза в 10 мг/кг, а затем только поддерживающая доза – 5 мг/кг. В-третьих, эта же уникальная фармакокинетическая особенность азитромицина позволяет использовать короткие 3- или 5-дневные курсы терапии. Причем 5-дневные курсы антибиотика у детей показаны в случаях пневмонического процесса легкой или средней тяжести и синусита, так как против *S. pneumoniae* азитромицин проявляет наиболее отчетливый и длительный постантибиотический эффект. При бронхитах, отитах, ринофарингитах и тонзиллофарингитах обычно бывает достаточно 3-дневного курса терапии. [8,16-18]

Эффективность макролидов в отношении заболеваний ЛОР-органов и верхних дыхательных путей у детей. Макролиды действуют на достаточно широкий спектр возбудителей заболеваний, встречающихся в амбулаторной педиатрической практике (носоглотки и органов дыхания). Они включены в перечень лекарственных средств, рекомендованных для лечения стрептококкового и стафилококкового тонзиллита, микоплазменного и хламидийного тонзиллофарингита, острого среднего отита, синуситов, бронхита и пневмонии [11-13, 16-18]. При лечении паратонзиллита, эпиглотитта, заглоточного абсцесса препараты обычно не используют [12].

Особую привлекательность в лечении патологии верхних дыхательных путей имеет азитромицин. В нашей республике был проведен ряд исследований клинической эффективности различных форм азитромицина («Азикар», производство компании «Pharmascare Int. Co.») при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести на амбулаторном этапе.

Одно из исследований было проведено нами на базе 10 детской клинической поликлиники г. Минска, показавшее хорошие результаты лечения у 16 пациентов с применением суспензионной формы азикара [16]; другое - И.Э. Бовбель и соавт. [17] на базе 17 детской поликлиники г. Минска, показавшее хорошую эффективность и переносимость таблетированной формы азикара у детей от 8 до 17 лет с легкими и среднетяжелыми формами внебольничных пневмоний.

В третье исследование [18] были включены 45 пациентов с инфекциями дыхательных путей предположительно стрептококковой (пневмококковой) этиологии (острый тонзиллофарингит, острый бактериальный риносинусит, острый средний отит, инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких). Больные были рандомизированы на две группы. Первая группа (25 чел) получала Азикар по 500 мг перорально один раз в день в течение 3 дней. Вторая группа (20 чел) получала амоксициллин по 500 мг три раза в день в течение 7-10 дней в зависимости от патологии. В исследование не включались пациенты с вирусными инфекциями дыхательных путей. Клиническая эффективность лечения (нормализация температуры тела, исчезновение лейкоцитоза и субъективное улучшение) в обеих исследуемых группах была сопоставимой и составила, соответственно, 88% и 85%. В ходе лечения пациенты, принимавшие Азикар, отмечали более быстрое исчезновение симптомов заболевания.

Эффективность макролидов в отношении наиболее часто встречающихся возбудителей внебольничных пневмоний. Одним из ведущих возбудителей пневмонии

по-прежнему остается *S. pneumoniae*, второе место по значимости занимают хламидии и микоплазмы. И если *S. pneumoniae*, по данным исследований последних лет, демонстрирует всего лишь 4,3% устойчивых к макролидам штаммов [19,20], то по отношению к хламидиям и *M. pneumoniae* макролидные антибиотики являются практически единственной разрешенной в педиатрии активно действующей группой антибактериальных препаратов. Следует также отметить, что у детей раннего и дошкольного возраста в 7–10% случаев пневмонию вызывает *H. influenzae*, при которой активен только азитромицин. Поэтому не случайно, что он является препаратом выбора при легких и среднетяжелых пневмониях в этой возрастной группе [19, 20].

Проблема хламидийной и микоплазменной инфекции. В последние годы особую актуальность не только среди взрослого населения, но и среди детей приобрела хламидийная инфекция. В ходе анализа результатов лечения хламидийных вульвитов и инфекции мочевыводящих путей у детей азитромицином в сравнении с эритромицином установлено, что в группе детей, получавших азитромицин, saniрующий эффект был достигнут у 94% детей, в то время как терапия эритромицином позволила добиться эффекта элиминации возбудителя лишь в 73% случаев [24]. Изучение эффективности лечения азитромицином ювенильного хронического артрита, ассоциированного с хламидийной инфекцией показало определённую эффективность длительных и повторных курсов этого препарата [25]. Азитромицин применяется также для лечения хламидийных и микоплазменных инфекций у новорождённых [26].

Но наибольшее значение для педиатров имеет проблема респираторного хламидиоза, истинная распространённость которого в настоящее время окончательно не установлена. В исследовании М.С.Савенковой (2005 г.) [27] применение современного комплекса клинических, лабораторных и функциональных методов исследования позволило с высокой степенью достоверности верифицировать хламидийную этиологию респираторных заболеваний и определить их реальную частоту в обследованных группах детей, которая составила при ОРЗ 18,5%, крупе 15,4%, бронхите 17,3%, бронхиальной астме 27,4% и пневмонии 31,7%. Дети младшего возраста были инфицированы преимущественно *C. trachomatis*, старшего – *S. pneumoniae*. Первично инфицированными с острой формой заболевания в виде ОРЗ, крупа и острого бронхита были 39% детей первых 6 лет жизни. С возрастом у детей нарастало число хронических форм заболевания, которые протекали в виде обострения основного заболевания и требовали более длительных и повторных курсов лечения.

Макролиды рассматриваются у детей в качестве препаратов первого выбора в тех случаях, когда изначально предполагается хламидийная этиология респираторного заболевания. [8].

В достаточно большом (262 больных) исследовании, проведенном М.С.Савенковой, М.П.Савенковым (2007 г.) положительный клинический эффект лечения респираторного хламидиоза был отмечен при применении всех групп макролидов. Клиническая эффективность была одинаково высокой (более 90%) при использовании макролидов II поколения, и при применении азитромицина составила 93,4%.

Макролиды являются также препаратами первого выбора и при микоплазменной этиологии респираторных заболеваний, для которых характерны длительная (в течение 6 дней и более) выраженная фебрильная лихорадка, упорный навязчивый, нередко ночной, кашель, нередко микоплазменные пневмонии. И в данном случае эффективными оказались

практически все макролиды, в особенности азитромицин и спирамицин (как терапия второй линии) [8, 28].

Нарастание частоты встречаемости аллергических заболеваний у детей. Надо отметить, что макролиды, по общему признанию, являются наименее токсичными из всех групп антибиотиков и характеризуются хорошей переносимостью. Они крайне редко вызывают аллергические реакции, столь нередкие при использовании β -лактамов группой антибиотиков при респираторной патологии. Эта же особенность делает макролиды препаратами выбора у пациентов с аллергией, в первую очередь у детей с атопическим дерматитом, который является наиболее распространенной аллергической патологией у детей раннего и дошкольного возраста. [8].

Проблема преодоления резистентности к микробам. К макролидам регистрируется более медленное формирование резистентности микробов. В ряде европейских стран, таких, как Франция, Испания, Венгрия, резистентность пневмококка, основного возбудителя респираторной патологии, к пенициллину существенно возросла и достигла 40–58% всех выделенных от больных штаммов [8, 20-22]. В то же время столь значимого изменения резистентности за тот же период времени к макролидам не отмечено. Так, например, для России проблема резистентности респираторных патогенов к макролидам, и, в частности, к азитромицину пока не является значимой. По данным мониторинга антибиотикорезистентности, частота выделения устойчивых к азитромицину штаммов не превышает 6,2% для *S. pneumoniae* и 7% для *S. pyogenes*, а штаммов *H. influenzae*, устойчивых к азитромицину, не выявлено. Не зарегистрирована клинически значимая резистентность к макролидам атипичных микробов: микоплазм, хламидий, легионелл [29].

Следует сказать, что антибиотики этой группы не влияют на представителей семейства кишечных бактерий, синегнойную палочку и подобных ей возбудителей, а также ряд анаэробных возбудителей, вызывающих тяжелые гнойно-воспалительные процессы. Крайне незначительно поступление антибиотиков этой группы в спинно-мозговую жидкость и клетки мозга. Поэтому макролиды не используются при лечении менингитов [8,11-13].

Низкая вероятность развития дисбактериоза на фоне применения макролидов. Отсутствие антибактериальной активности макролидов в отношении грамотрицательных бактерий кишечной группы, энтерококков и ряда анаэробных бактерий делает их интактными по отношению к аэробному и анаэробному компонентам нормального биоценоза кишечника. Иными словами, макролиды не способны оказывать сколько-нибудь заметного влияния на микрофлору кишечника ребенка, нарушать ее колонизационную резистентность, т.е. не способны вызывать кишечный дисбактериоз [8,11-13].

Проблема гемофильной инфекции в педиатрии. Гемофильная палочка (особенно гемофильная палочка типа β) является весьма актуальным возбудителем инфекции респираторного тракта у детей в возрасте от 6 мес до 7 лет. На ее долю приходится не менее 7–10% заболеваний нижних отделов респираторного тракта – пневмоний и бронхитов. Кроме того, гемофильная палочка играет значительную роль в качестве возбудителя ринофарингитов и средних отитов. В большинстве случаев гемофильная инфекция протекает тяжело, с выраженной лихорадкой, интоксикацией и большим числом

осложнений, среди которых развитие заглочного абсцесса, эпиглоттита, гнойного менингита. Высокая чувствительность детского организма первых лет жизни к гемофильной инфекции и большое число серьезных осложнений явились основанием для введения вакцинации по отношению к этому возбудителю. Однако в настоящее время прослойка вакцинированных детей только начинает формироваться, и это является весомым аргументом к осторожному выбору макролидных антибиотиков у детей, в первую очередь дошкольного и раннего возраста. Подавляющее большинство 14- и 16-членных препаратов не обладает антибактериальной активностью по отношению к гемофильной палочке. Исключение составляет единственный 15-членный макролид – азитромицин. Поэтому данный препарат имеет явные преимущества при выборе лекарственного средства для лечения респираторных заболеваний у детей раннего и дошкольного возраста. Особенно в случаях выраженной интоксикации и лихорадочной реакции [8,11-13].

Лечения хеликобактериоза и кампилобактериоза. Имеются и другие особенности антимикробного спектра макролидов. Так, наибольшей активностью по отношению к хеликобактеру и выраженной кислотоустойчивостью характеризуется кларитромицин, что явилось основанием для включения его в схемы терапии первой линии при хеликобактериозе как у взрослых, так и у детей [21,23]. Кроме того, Российской группой по изучению хеликобактерной инфекции у детей в схемы эрадикации *H.pylori* включены азитромицин и рокситромицин. Эти же препараты обладают максимальной активностью по отношению к *S.jejuni* [8,22,23].

Дополнительный иммуномодулирующий эффект. Уникальной особенностью макролидов, включая азитромицин, является способность оказывать противовоспалительное, иммуномодулирующее и мукорегулирующее действие, дополняющее антибактериальный эффект, что имеет практическую значимость для лечения инфекционных процессов у детей, в большинстве случаев возникающих на фоне изменений иммунной системы. Иммуномодулирующий эффект макролидов реализуется путем влияния на фагоцитоз, хемотаксис, киллинг и апоптоз нейтрофилов в две фазы. В первую фазу происходит стимуляция дегрануляции нейтрофилов и оксидативного взрыва, активирующих защитные механизмы организма. При использовании азитромицина эта фаза быстро развивается и также быстро угасает, поэтому образующиеся высокоактивные свободные радикалы кислорода не оказывают повреждающего действия на ткани. В отсутствие инфекции азитромицин способен сразу же подавлять оксидативный взрыв, т.е. ранняя фаза имеет место только в условиях присутствия возбудителя [6, 33]. По достижении эрадикации возбудителей азитромицин тормозит синтез и секрецию провоспалительных (интерлейкины–1, –6 и –8, ФНО–альфа) и, напротив, усиливает секрецию противовоспалительных цитокинов (интерлейкины–2, –4 и 10), что способствует минимизации выраженности воспалительной реакции (вторая фаза иммуномодуляции). [30-33].

Позитивное в некоторых случаях влияние на кашель. Высокая эффективность макролидных антибиотиков при инфекциях респираторного тракта имеет и другую основу. Показано, что под влиянием макролидов отмечается подавление секреции слизи за счет снижения секреции хлоридных ионов и воды клетками эпителия бронхов. Это мукорегуляторное влияние увеличивает клиническую эффективность антибиотиков при тех респираторных заболеваниях, когда имеет место гиперсекреция слизи. С другой стороны, «подсушивающее» действие макролидов следует учитывать при их назначении.

Наличие непродуктивного сухого кашля требует одновременного применения муколитиков, способных быстро и эффективно разжижать бронхиальную слизь (например, ацетилцистеин, амброксол), и ограничить или исключить препараты, обладающих «подсушивающим» эффектом (антигистаминные препараты I поколения, например). Следует отметить, что для грудных детей и детей раннего возраста особенно свойственна тенденция к гиперсекреции бронхиальной слизи в ответ на острую респираторную инфекцию. С этим связывают механизм развития бронхообструкции в первые годы жизни. Поэтому «подсушивающее» мукорегуляторное действие макролидов может быть полезно при определенных клинических ситуациях [8]. Таким образом, основные подходы к назначению современных макролидов представляются следующими (Таблица 3). Таблица 3. Показания к назначению макролидов в современных условиях.

Патология, при которой макролиды являются препаратами первого выбора	Предпочтительное использование	«Альтернативный, или резервный антибиотик»
Хламидийная этиология заболевания	У детей с явлениями дисбактериоза кишечника	Неэффективность β -лактамов антибиотиков в течение 72 часов их использования
Микоплазменная этиология заболевания	Атопический дерматит (аллергия)	
Непереносимость β -лактамов антибиотиков		

Побочные эффекты. В заключение следует остановиться на побочных эффектах макролидных антибиотиков. Они являются наименее токсичными из всех групп антибиотиков и характеризуются хорошей переносимостью. Однако частота побочных проявлений, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта, при их использовании может достигать от 5 до 26%. [8, 11-13, 23]. Чаще всего кишечная дисфункция, обусловленная прокинетическим эффектом, отмечается при использовании эритромицина. Так называемые новые макролиды, т.е. препараты более поздней генерации, сравнительно редко демонстрируют это побочное проявление (обычно с частотой в пределах 2–4%). Кишечная дисфункция в основном отмечается у 14-членных препаратов (кларитромицин, рокситромицин), у 16-членных (спирамицин, мидекамицин, джозамицин) она встречается значительно реже. У азитромицина это проявление встречается не более чем в 2,5% случаев [8,23]. Макролиды крайне редко вызывают аллергические реакции, столь нередкие при использовании β -лактамов препаратов. Это, собственно, и делает их альтернативной для β -лактамов группой антибиотиков при респираторной патологии. Эта же особенность делает макролиды препаратами выбора у пациентов с аллергией, в первую очередь у детей с атопическим дерматитом, который является наиболее распространенной аллергической патологией у детей раннего и дошкольного возраста. [8, 23, 34]. К серьезным побочным проявлениям макролидных антибиотиков относятся холестатические гепатиты, которые характеризуются увеличением размеров печени, повышением уровня трансаминаз в крови. Они развиваются при применении джозамицина, кларитромицина, спирамицина и

больших доз эритромицина. Высокие дозы эритромицина и спирамицина могут способствовать удлинению интервала QT и возникновению желудочковой тахикардии, т.е. могут влиять на проводимость миокарда. Эти побочные проявления требуют необходимости в прекращении терапии макролидами. [34]. К счастью, подобные побочные проявления встречаются крайне редко, в основном при использовании больших доз эритромицина и описываются как эксклюзивные наблюдения. Но тем не менее о них следует знать и помнить [8, 34].

Использованная литература.

1. Талашова С.В. Некоторые аспекты применения антибактериальных препаратов в педиатрии на примере макролидов.// РМЖ, 2009г. - № 7. – С. 464 – 468.
2. Антибактериальная терапия.//Практическое руководство под ред. Л.С.Стравинского, Ю.Б.Белюсова, С.Н.Козлова./ М., 2000 г., – 200 с.
3. Намазова Л.С., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Волков К.С., Нисевич Л.Л. Применение современных макролидных антибиотиков в педиатрической практике.//Медицинский совет. – 2007. - №1. – С 34 – 37.
4. Мамаева М.А. Возможности применения современных макролидов в практике педиатра. // Terra medica nova. «Педиатрия». – 2005. - №3. С. 23 – 24.
5. Белобородова Н.В. и др. Методические рекомендации № 49 департамента здравоохранения Москвы. - М, 2005. – 30с.
6. Мазанкова Л.Н., Ильина Н.О. Место азалидов в педиатрической практике.//РМЖ. - 2008. - №3. – С.121 – 124.
7. Кешишян Е.С., Семина Г.Ю. Оценка клинической эффективности препарата «Зитроцин» в лечении различных инфекционно–воспалительных заболеваний у детей.// Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2007. – т.4.– № 5. – С. 35–39.
8. Самсыгина Г.А.. Место и роль макролидных антибиотиков в педиатрии. // Consilium medicum (приложение Педиатрия). – 2007. - №2. - С.96-100.
9. Bryskier A, Agouridans C, Gasc J-C. Classification of macrolide antibiotic. In Bryskier AJ, Butzler J-P, Neu HC, Tulkens PM, eds., Macrolides, Chemistry, Pharmacology and Clinic Uses. Paris: Arnette-Blackwell, 1993. - P 5 – 66.
10. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н., Григорьев К.И. Новые макролиды в педиатрии.// Библиотека практического врача (Актуальные вопросы современной медицины). – М., 1998. – 48 с.
11. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. — ISBN 5-88590-837-0.
12. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. — М.: Боргес, 2002. — 432 с.
13. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Под ред. В.П.Яковлева и С.В.Яковлева. М.: Литера, 2003. – С102 – 111.
14. Ханд В.Н., Ханд Д.Л. Механизмы накопления и выброса азитро мицина в полиморфо-ядерных лейкоцитах человека. Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – Т. 47. - №7. – С. 6 – 12.

15. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова. М., 2000. – 215с.
16. Ермакова О.Э., Бомберова Л.А., Назаренко О.Н. Опыт применения азикара в лечении детей с заболеваниями дыхательных путей и ЛОР-органов в условиях дневного стационара. //Рецепт. – 2004. - № 6. – С. 24 – 26.
17. Бовбель И.Э., Малюгин В.Ю.,Ефименко С.Е, Воронович Е.Л. Клиническая эффективность азитромицина (Азикара) в лечении внебольничных пневмоний у детей и подростков. //Медицинская панорама. – 2008. - №12. – С. 31 – 33.
18. Качанко Е.Ф. Макролиды: препараты выбора или альтернатива в терапии пневмококковых инфекций? //Медицинская панорама. – 2008. - № 1. – С. 6-8.
19. Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Решедько Г.К. и др. //Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 1999. - №1. - С. 31 – 40.
20. Таточенко В.К. Педиатру на каждый день – 2002. Справочник по лекарственной терапии. /М., 2002. – С. 132 – 137.
21. Geslin P, Вuu-Noi A, Flemaux A et al. Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: an epidemiological survey in France 1970–1990. Clin Infect Dis 1992; 15: 95–98.
22. Linares J, Pallares R, Alonso T et al. Trends in antimicrobial resistant of clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in Bellvitge hospital, Barsezona, Spain (1979–1990). Clin Infect Dis 1992: 15: 99–105.
23. Marton A. Pneumococcal antimicrobial resistance: the problem of Hungary. Clin Infect Dis 1992: 15: 106–11.
24. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н., Григорьев К.И. Новые макролиды в педиатрии.// Библиотека практического врача (Актуальные вопросы современной медицины). – М., 1998. – 48 с.
25. Hercogava J. et al. Roxytromycin in the treatment.// 5th Eur. Congr. Clin. Microbiol. and Infect. Dis. – Oslo, 1991. – Abstr.80.
26. Евсюкова И.И. Актуальные проблемы внутриутробной хламидийной инфекции у новорожденных детей.// Материалы V Росс. национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 1998. – С. 270.
27. Савенкова М.С. Хламидийная и микоплазменная инфекции в практике педиатра. Педиатрия. – 2005. – Т.7. - № 1. С. 439 – 442.
28. Савенкова М.С., Савенков М.П. Антибактериальная терапия респираторного хламидиоза у детей. Педиатрия. 2007. - № 2. – С. 30 – 35.
29. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. Антибиотикорезистентность Streptococcus pneumoniae в России в 1999–2005 г.г.: результаты многоцентровых перспективных исследований ПеГАС–I и ПеГАС–II// КМАХ. – 2006. – №8. – С.33–47.
30. Labro MT. Interaction of macrolides and quinolones with the host defense system. Eur Bull Drug Res 1993; 2 (suppl 1): 7–13.
31. Kadota J., Mizunoe S., Kishi K., et al. Antibiotic-induced apoptosis in human activated peripheral lymphocytes.// Inf. J. Antimicrob. Agents. – 2005. – №25 (3). – P. 216–220.

32. Kolling U.K., Hansen F., Braun J., et al. Leucocyte respons and anti-inflammatory cytokines in community-acquired pneumonia. // *Thorax*. – 2001. – №56. – P. 121–125.
33. Карпов О.И. Макролиды: новая парадигма – фармакодинамика/иммуномодуляция.// *Клиническая фармакология и терапия*. – 2005. – Т.14. - №5. – С. 564 – 566.
34. Сравнительный анализ переносимости антибиотиков макролидов, применяемых в педиатрической практике. Экс пресс-информация. Бюллетень. – 1999. № 3. С 3–5.