

Аналіз даних літератури щодо вивчення наслідків віддаленого впливу мідекаміцину на репродуктивну та імунну системи при застосуванні в дитячому віці

Л.В. Яковлева, д.фарм.н., професор, завідувач лабораторії,

О.М. Шаповал, к.біол.н., с.н.с.,

Л.В. Гладкова, к.фарм.н., с.н.с.,

Центральна науково-дослідна лабораторія Національного фармацевтичного університету, м. Харків

За даними Державного комітету статистики України (<http://www.ukrstat.gov.ua>) та Центру медичної статистики МОЗ України [13], у 2012 р. в країні проживало 7 971 600 дітей віком від 0 до 17 років, захворюваність яких становила 1454,96 на 1000 дітей, а поширеність хвороб — 1908,3 на 1000 дітей, тобто кожна українська дитина мала 1,5-2 захворювання.

У структурі захворюваності та поширеності провідними є хвороби органів дихання — 971,13 та 1035,44 на 1000 дітей відповідно, тобто кожна дитина хоча б 1 раз на рік мала захворювання органів дихання, в патогенезі яких основна роль належить бактеріальним інфекціям. Зважаючи на те, що переважно при захворюваннях верхніх дихальних шляхів, зумовлених мікробними інфекціями, призначають антибіотики [6], можна вважати, що кожна дитину віком від 0 до 17 років хоча б 1 раз на рік лікують антибактеріальними засобами. Проте слід зазначити, що ці лікарські засоби, на думку провідних світових експертів, майже в 50% випадків застосовуються необґрунтовано [1].

Одними з широко застосовуваних антибіотиків є представники групи макролідів, зокрема — мідекаміцин. Це зумовлено тим, що за частотою застосування макроліди посідають третє місце серед усіх класів антибіотиків, а в терапії тонзилітів конкурують з пеніцилінами [7].

За даними аналітичної системи фармацевтичного ринку «Фармстандарт» компанії «Моріон», у 2011 р. в Україні макроліди були представлені 165 торговими назвами лікарських засобів для дорослих та дітей, 2 з них — препарати мідекаміцину (1,2%). Об'єм продажу макролідів становив 4,18 млн упаковок на загальну суму 243,9 млн грн., серед них частка мідекаміцину — 0,18 млн упаковок (4,5%) на загальну суму 5,14 млн грн. (2,1%). За період 2008-2011 рр. продаж

порошку для приготування суспензії, що містить мідекаміцин, за об'ємом споживання в натуральному вираженні збільшився на 10%: зі 124 тис. упаковок за 2008 рік до 136 тис. упаковок за 2011 рік. Це свідчить про зростання популярності мідекаміцину серед лікарів, які призначають його для лікування інфекційних захворювань у дітей.

Макроліди — клас найбільш безпечних антибактеріальних препаратів, які мають високу ефективність щодо більшості респіраторних грамнегативних, грампозитивних (зокрема штамів, що продукують β-лактамази) і атипичних мікроорганізмів (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*). Така ефективність може бути зумовлена тим, що макроліди у високих концентраціях накопичуються в тканинах дихальної системи (мигдаликах, слизових оболонках придаткових пазух носа і бронхів, паренхімі легенів) [1, 14, 15, 20, 31].

«Родоначальником» макролідів є природний антибіотик еритроміцин, отриманий з грибка *Streptomyces erythreus* у 1952 р. американським мікробіологом, лауреатом Нобелівської премії, Зельманом Ваксманом. Через три роки були відкриті спіраміцин і олеандоміцин, у 1980 р. був синтезований азитроміцин. Трохи пізніше з'явилися «нові» представники цього класу — мідекаміцин та кларитроміцин [1].

Одним із представників «нових» макролідів є мідекаміцин — природний 16-членний макролід, що продукується грибом *Str. mycarofaciens*, і його похідне — мідекаміцину ацетат, напівсинтетичний макролідний антибіотик, які застосовують у клінічній практиці з 1985 р. і які на сьогодні показані для лікування інфекцій дихальних шляхів (зокрема дифтерії та кашлюку), інфекцій шкіри і м'яких тканин, а також урогенітальних інфекцій [15].

Мідекаміцин і мідекаміцину ацетат представлені у таких *лікарських формах*:

- таблетки по 400 мг мідекаміцину;
- гранули для приготування суспензії, яка містить 175 мг мідекаміцину ацетату в 5 мл.

Препарати призначають для прийому всередину: дорослим по 400 мг 3 рази на день, дітям по 50 мг/кг/день в 3 прийоми. Як і інші макроліди, мідекаміцин чинить переважно бактеріостатичну дію, однак у високих концентраціях і, особливо, щодо мікроорганізмів у фазі росту, може проявляти бактерицидну дію [1, 14, 15, 20, 31].

Антимікробна дія макролідів зумовлена порушенням синтезу білка на етапі трансляції в клітинах чутливих мікроорганізмів. Молекула антибіотика здатна зворотно зв'язуватися з каталітичним пептидил-трансферазним центром (P-site) рибосомальної 50S-субодиниці і викликати відщеплення комплексу пептидил-тРНК (що являє собою зростаючий пептидний ланцюг) від рибосоми. При цьому порушується циклічність послідовного приєднання пептидного ланцюга до пептидил-трансферазного центру і до акцепторного аміноацил-тРНК-центру (A-site) 50S-субодиниці, тобто інгібуються реакції транслокації і транспептидації. Внаслідок цього припиняється процес формування та нарощування пептидного ланцюга. Зв'язування макролідів з 50S-субодиницею можливе на будь-якій стадії рибосомального циклу. Виявлено, що 14- і 16-членні макроліди відрізняються один від одного за особливостями зв'язування з різними доменами пептидил-трансферазного центру [1, 14].

Мідекаміцин активний щодо найпоширеніших респіраторних патогенів: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.* Також до макролідів чутливі стафілококи (зокрема деякі штами, стійкі до еритроміцину), *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella pertussis*. Щодо стрептококів, стафілококів, *H. influenzae* мідекаміцин, як і інші макроліди, проявляє **постантибіотичний ефект**, що полягає у персистуючому інгібуванні життєдіяльності бактерій після їх короткочасного контакту з антибактеріальним препаратом. В основі ефекту лежать незворотні зміни в рибосомах мікроорганізму, наслідком чого є стійкий блок транслокації. За рахунок цього загальна антибактеріальна дія препарату посилюється і пролонгується. Унікальною властивістю цього антибіотика є прояв постантибіотичного ефекту щодо *M. hominis* [26]. Мідекаміцин може бути більш активний, ніж спіраміцин або джозаміцин, щодо *S. pyogenes* [15].

Відомо, що бактеріальні збудники, стійкі до 14- і 15-членних макролідів, можуть зберігати чутливість до 16-членних макролідних антибіотиків (зокрема до мідекаміцину). Основним механізмом розвитку стійкості мікроорганізмів до 14-членних макролідів є MLS-тип резистентності (від англ. resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins), який полягає в модифікації мішені за рахунок метилювання бактеріальної 50S-рибосомальної РНК внаслідок дії

бактерійних метилаз. До мідекаміцину та інших 16-членних макролідів резистентність за MLS-типом не розвивається, оскільки на відміну від 14-членних препаратів вони не індують вироблення метилаз у мікроорганізмів [28]. Для 16-членних макролідів (мідекаміцин, спіраміцин, джозаміцин) менш характерні й такі механізми резистентності, як зміна проникності клітинної стінки, інактивація антибіотика [19, 22].

Вищезазначені фармакологічні характеристики макролідів, а саме мідекаміцину, підтверджено багатьма клінічними даними, наведеними різними авторами.

З літературних джерел відомо, що всі макроліди в лікуванні *гострих бактеріальних тонзилітів* виявляють порівняно високу активність: 14-членний макролід (рокситроміцин) – 96,4%, 15-членний макролід (азитроміцин) – 95,1% і 16-членний макролід (мідекаміцин) – 95%. Щодо клінічних штамів стафілококів і стрептококів 16-членні макроліди проявляють більш виражену активність порівняно з 14-членними макролідами. Відомо, що мінімальна пригнічувальна концентрація макролідів щодо оксацилін-резистентних штамів стафілокока вища, ніж щодо оксацилін-чутливих штамів. Як вказують дані літературних джерел [1, 7], 57% таких штамів чутливі до 16-членних макролідів (мідекаміцин тощо) і тільки 22% – до інших 14-членних та 15-членних макролідів (еритроміцин, рокситроміцин, кларитроміцин, азитроміцин).

Подібні ж дані приводять вчені [23] стосовно стрептококів. Щодо стійкого до пеніциліну і еритроміцину пневмокока (який виявляється при *хронічному тонзиліті* більш ніж у 10% випадків), еритроміцин-резистентних штамів піогенного стрептокока – найбільша активність відзначається у 16-членних макролідів (мідекаміцину, джозаміцину) порівняно з активністю 14- і 15-членних макролідів. А 14- і 15-членні макроліди більш активні щодо еритроміцин-чутливих штамів золотистого стафілокока порівняно з 16-членними макролідами. Водночас найбільшу активність до еритроміцин-резистентних штамів *Staphylococcus aureus* проявляють 16-членні макроліди (мідекаміцин, джозаміцин). У зв'язку з вищенаведеними даними, в терапії рецидивуючих тонзилітів слід віддавати перевагу цій групі макролідів. Це положення підтверджують результати лікування рецидивів хронічного тонзиліту різними групами макролідів.

За даними дослідження російських вчених ПеГАС (дослідження антимікробної резистентності ПнЕвмококів, Гемофіл, групи А Стрептококів), стійкість стрептокока до таких макролідних антибіотиків як еритроміцин, азитроміцин і кларитроміцин у 2003–2005 рр. становила 6–8%. У той самий час кількість штамів *S. pneumoniae*, стійких до мідекаміцину, була в десятки разів меншою – 0,1% [10].

Висока ефективність мідекаміцину при лікуванні інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів була показана в цілій низці досліджень. За даними D. Ivankovic [27], застосування мідекаміцину при *стрептококовому ринофарингіті* у хворих віком від 11 міс. до 66 років протягом 10 днів показало високу

клінічну ефективність препарату (96%). Ерадикація збудника при цьому становила 87% [1].

У контрольованому дослідженні P. Marchisio et al. [24] була встановлена висока клінічна (96%) і бактеріологічна (85%) ефективність мідекаміцину ацетату при *тонзилофарингіті* у дітей (препарат застосовували 10-денним курсом перорально в дозі 50 мг/кг/добу за 2 прийоми) [16].

У дослідженні вітчизняних вчених клінічна ефективність бензилпеніциліну (500 000 ОД внутрішньом'язово 6 разів на добу) і мідекаміцину (400 мг 3 рази на добу) у хворих на *позалікарняну пневмонію* з нетяжким перебігом була подібною і характеризувалася високими показниками [8].

За даними багатоцентрового дослідження застосування мідекаміцину у дітей в Росії, клінічна ефективність препарату при лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів (тонзиліти, тонзилофарингіти, ринофарингіти, отити, синусити) становила 98%. За даними цих же авторів, у дітей із бронхітами та позалікарняними пневмоніями, які не піддавалися лікуванню іншими антибіотиками, такими як пеніцилін, ампіцилін, ампіокс (ампіцилін + оксацилін), олеандоміцин, лінкоміцин, котримоксазол, клінічна ефективність мідекаміцину не відрізнялася від такої еритроміцину і становила близько 95% [17].

За результатами багатоцентрового дослідження мідекаміцину, проведеного в Росії, у дорослих пацієнтів клінічна ефективність препарату при лікуванні пневмонії становила 98,9%, при лікуванні загострень хронічного бронхіту – 97,5% [12].

У педіатричних дослідженнях найчастішими **побічними ефектами** застосування макролідів нової генерації були: діарея (1-6%), біль у животі (1-4%), нудота (0,5-2%), блювання (1-6%), головний біль (1-2%) і висипання (0,4-2%). Гастроінтестинальні скарги частково пов'язані зі стимуляцією мотилінових рецепторів. Серед небажаних рідкісних реакцій у випадках застосування мідекаміцину можуть відзначати порушення з боку шлунково-кишкового тракту (біль у животі, анорексія, нудота, блювання, діарея). Ці симптоми не є проявами дисбактеріозу кишечника, вони зумовлені підвищенням його моторики. Досить рідко відзначаються зміни активності трансаміназ печінки і алергічні реакції [1, 15].

На міжнародній конференції «Антибактеріальна терапія в педіатричній практиці» у 1999 р. були представлені результати дослідження за участю 12 169 дітей, які отримували сироп мідекаміцину ацетату. Побічні реакції виникли тільки у 0,54% хворих. Серед них переважно спостерігали порушення з боку шлунково-кишкового тракту (0,38%), рідше – шкірні реакції (0,15%) і підвищення рівня активності аспартатамінотрансферази (0,01%) [9].

Результати клінічного багатоцентрового дослідження, проведеного в Росії, дали змогу підтвердити переваги мідекаміцину перед еритроміцином щодо безпеки його застосування у дітей. Побічні реакції при лікуванні еритроміцином реєстрували в 2 рази частіше, ніж при лікуванні мідекаміцином, зокрема

з боку шлунково-кишкового тракту – у 6,8 і 3,35% випадків, біохімічні зміни крові – у 7,3 і 4,4% випадків відповідно [16].

Більш низька частота небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту на фоні застосування мідекаміцину, порівняно з еритроміцином, зазначена як у клінічних дослідженнях, так і в експериментах за участю здорових добровольців, пояснюється тим, що мідекаміцин характеризується значно меншою спорідненістю до мотилінових рецепторів кишечника. Це важливо для педіатричної практики, оскільки не викликає занепокоєння з боку батьків, адже немає симптомів, характерних для підвищення активності моторики кишечника [38].

Таким чином, дані клінічних спостережень свідчать, що мідекаміцин є досить ефективним і безпечним антибактеріальним препаратом вибору для лікування інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів як у дорослих, так і у дітей.

З даних літератури відомо, що, окрім прямого впливу на якийсь процес або функцію, препарат викликає зміни в інших, функціонально не пов'язаних системах. Наприклад, прийом ряду антибіотиків супроводжується зниженням кількості лейкоцитів і збільшенням числа еозинофілів у крові, що підтверджує їхній вплив на імунну систему [11].

Зважаючи на те, що антибіотики є ксенобіотиками та дуже широко використовуються, при їх застосуванні виникають побічні ефекти, найчастіше пов'язані з механізмом їхньої дії, зокрема такі, які проявляються віддалено в часі. Вони несприятливо впливають на функціонування імунної та репродуктивної систем, що може проявитися низкою захворювань у дорослому віці.

З даних літератури відома можливість деяких антибактеріальних препаратів впливати на функцію імунокомпетентних органів, до яких, власне, належать структури лімфоїдно-глоткового кільця Вальдеєра – Пирогова. Саме мигдалики і лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими оболонками верхніх дихальних шляхів, контролюють і визначають так званий *мукозальний імунітет* не тільки верхніх, але й нижніх дихальних шляхів і стравоходу [7].

В огляді літератури M. Labro [20], аналізуючи вплив макролідних антибіотиків на фагоцитоз і специфічну імунну відповідь, вказує на те, що 16-членні макроліди впливають на функціональну активність фагоцитів периферичної крові, яка опосередкована стимулюванням процесів окиснювального метаболізму клітин-фагоцитів. Ряд авторів [33, 36] указують на те, що під впливом 14- і 16-членних макролідів збільшується хемотаксис поліморфно-ядерних нейтрофілів, відзначено помірне підвищення кандидоцидної активності нейтрофілів. Макроліди відновлюють баланс різних субпопуляцій Т-хелперів, регулюють синтез прозапальних цитокінів (пригнічують синтез і секрецію

прозапальних цитокінів — інтерлейкінів (ІЛ) — ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, фактора некрозу пухлин α і посилюють секрецію протизапальних цитокінів — ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10) [37, 39].

Закордонними вченими встановлено, що застосування антибіотиків у дітей віком до одного року підвищує ризик розвитку астми вдвічі. Бронхіальна астма, поліноз та екзема частіше виникають у дітей, які отримували антибіотики протягом першого року життя [18, 21].

В експерименті на мишах була показана здатність антибіотиків знижувати активність Т-хелперів 1-го типу (Th1), що дало змогу висунути гіпотезу про наявність схожого ефекту щодо Т-хелперів 2-го типу (Th2) у дітей першого року життя [21].

Також у літературі трапляються дані стосовно імуносупресивної активності макролідів, яка може бути частково пов'язана з їх здатністю інгібувати продукцію ІЛ-2 [33]. Інші автори за результатами власних досліджень припускали можливість того, що макроліди пригнічують міграцію нейтрофілів в місце локалізації запалення у тканинах [35]. Отже, простежується суперечливість даних про вплив макролідів на імунну систему.

Відомо, що антибактеріальні препарати здатні чинити виразний негативний вплив на чоловічу фертильність. Так, у науковій літературі трапляються поодинокі дані, які свідчать, що окремі антибактеріальні препарати, наприклад, цефтріаксон,

офлоксацин та гентаміцин викликають як виразні порушення функціональних показників сперматозоїдів, так і дегенеративні зміни у сім'яниках експериментальних тварин (щурів) [29, 34, 40].

Що ж до макролідів, то в роботі С.А. Hargreaves (1998) було виявлено, що еритроміцин достовірно знижував рухливість та виживаність сперматозоїдів людини *in vitro* [25]. У дослідженні L. Timmermans (1974) виявлено негативний вплив макролідів (еритроміцину, спіраміцину та неоміцину) на чоловічу фертильність. Загалом, дані стосовно впливу макролідів на статеву функцію досить обмежено описані в літературі, а даних про віддалені наслідки застосування антибіотиків у дітей зовсім немає.

Таким чином, наведений в цій роботі аналіз літературних даних свідчить про високу терапевтичну ефективність, порівняну безпечність і значущість широко вживаного в педіатричній практиці антибіотика мідекаміцину для лікування дітей з інфекційними захворюваннями. Водночас конкретних даних щодо віддалених наслідків впливу мідекаміцину на репродуктивну та імунну системи немає, що теоретично обґрунтовує доцільність експериментального визначення таких наслідків і було визначено авторами як мета для подальших експериментальних досліджень.

Список літератури — в редакції

*Стаття вперше надрукована
в журналі "Дитячий лікар" № 5 (26) 2013 р.*