В.К. Таточенко

ДЖОЗАМИЦИН В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

НЦЗД РАМН, Москва

В статье представлены современные аспекты использования макролидов в педиатрической практике, в частности джозамицина: чувствительность основных возбудителей инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов к макролидным антибиотикам, переносимость и безопасность применения в детском возрасте. Обсуждаются преимущества использования у детей лекарственной формы джозамицина Солютаб – Вильпрафен Солютаб.

Ключевые слова: *дети, инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов, макролиды, джозамицин.*

Current aspects of macrolides usage in pediatric practice is presented, in particular, Josamycin usage. Sensitivity of main etiological agents of respiratory tract and OPL – organs infections to macrolides, their tolerance and safety in children are discussed, including advantages of soluble Josamycin – Wilprafen Solutab – in pediatric practice.

Key words: *children, infections of respiratory tract and OPL-organs, macrolides, Josamycin.*

Макролидные антибиотики завоевали большую популярность среди педиатров благодаря своей безопасности и эффективности при многих инфекциях. Расширению их использования способствовало внедрение в последние годы серологических и молекулярных (полимеразная цепная

Контактная информация:
Таточенко Владимир Кириллович – д.м.н., проф., зав. диагностическим отделением НЦЗД РАМН
Адрес: 119991 г. Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62
Тел.: (495) 967-14-21, **E-mail:** tatovk@yandex.ru
Статья поступила 7.07.11, принята к печати 20.07.11.

реакция – ПЦР) методов выявления «атипичных» возбудителей при острых респираторных заболеваниях (ОРЗ) микоплазм (*M. pneumoniae*) и хламидий (*C. pneumoniae, C. trachomatis*), в отношении которых макролиды являются практически единственными антимикробными препаратами, используемыми в педиатрии. Макролиды подавляют кокковую флору, они используются и как замена β-лактамных препаратов при аллергии к последним. Макролиды также подавляют рост *M. catarrhalis, B. pertussis, C. diphteriae*. И хотя макролиды (равно как и другие антимикробные препараты) часто используются необоснованно, способствуя развитию лекарственной устойчивости, это никоим образом не снижает их роль в терапии инфекционных процессов.

Роль атипичных возбудителей при заболеваниях дыхательных путей изучалась многими авторами. Хотя в общей массе ОРЗ данные возбудители не доминируют, они занимают достаточно важное место среди поражений нижних дыхательных путей (НДП), особенно пневмоний у детей старше 4–6 лет. Так, в Нидерландах в общей массе детей с ОРЗ *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae* были выявлены в 3,1 и 2,4% соответственно, чаще в возрасте после 4 лет и в летнее время [1]. В Италии *M. pneumoniae* была выявлена у 11,3% детей с поражением НДП, среди них 63% составляли школьники и подростки [2]. Клинически возможна диагностика вызванных *M. pneumoniae* бронхитов, которые учащаются в осенние месяцы, когда в целом возрастает частота инфекций, вызванных микоплазмой [3, 4]. Эти бронхиты, протекающие с высокой температурой, чаще требуют госпитализации пациентов, составляя до 11% всех госпитализированных с бронхитом детей [5].

Существенно выше роль «атипичных» возбудителей при пневмонии. В Финляндии *M. pneumoniae* была идентифицирована в 14% случаев у детей с пневмонией в возрасте до 5 лет и в 42% – у детей старшего возраста, *C. pneumoniae* – в 3% у детей в возрасте до 5 лет, в 15% – в возрасте 5–9 лет и 30% – у детей старшего возраста. В аналогичном исследовании в Техасе *M. pneumoniae* была выявлена в 14% у детей в возрасте до 5 лет и в 22% – у детей старшего возраста, а *C. pneumonia* – в 7% у детей до 5 лет, в 30% – у детей в возрасте 5–9 лет и 24% – у детей старшего возраста [6, 7]. Проспективное исследование пневмоний у детей в Японии выявило *M. pneumoniae* у 41% больных, чаще в возрасте старше 4 лет; *C. pneumoniae* была выявлена у 2,4% [8].

C. trachomatis вызывает пневмонию у детей первого полугодия жизни, инфицирование происходит при прохождении родовых путей матери (реже внутриутробно), поэтому частота *C. trachomatis* у новорожденных связана с частотой материнской инфекции. В наших исследованиях в Москве в 80–90-х годах прошлого века эта этиология была идентифицирована у 29% детей в возрасте 1–6 месяцев с пневмонией, т.е. в 3 раза чаще, чем «типичная» внебольничная пневмония [9]. В исследовании в Чили этот показатель (при использовании метода ПЦР) составил 18% [10].

Приведенные данные показывают, что атипичные возбудители, в первую очередь микоплазма, занимают существенное место среди возбудителей пневмонии, особенно у детей школьного возраста и подростков. *C. trachomatis* является частым возбудителем пневмонии у детей первого полугодия жизни.

Макролидные антибиотики делятся на три основные группы в зависимости от их структуры. К 14-членным антибиотикам относятся кларитромицин, рокситромицин и эритромицин, к 15-членным – азитромицин, к 16-членным – джозамицин, мидекамицин и спирамицин. По основной активности – в отношении «атипичных» возбудителей *M. catarrhalis, B. pertussis, C. diphteriae* – эти препараты отличаются незначительно.

В некоторых регионах России 10–15% штаммов пневмококков выработали устойчивость к 14- и 15-членным препаратам; этот процент намного выше у детей, посещающих детские учреждения, а также получавших за последние 2–3 месяца антибиотики [11].

Однако, частота резистентности кокковой флоры к разным макролидам различается: резистентность пневмококков и пиогенного стрептококка к 14- и 15-членным препаратам отмечается в 2–4 раза чаще, чем к 16-членным, что связано со способностью последних противостоять эффлюксному механизму устойчивости бактерий.

Это в полной мере относится к джозамицину – препарату, давно зарегистрированному в России и поставляемому на рынок в форме Солютаб – Вильпрафен Солютаб, очень удобной для использования в детском возрасте. В нашей клинике этот препарат применяется на протяжении многих лет для лечения вызванных *C. trachomatis* пневмоний у детей первых месяцев жизни, а также вызванных микоплазмой бронхитов и «атипичных» пневмоний. Предпочтение джозамицину мы отдаем ввиду его эффективности и хорошей переносимости. В случае назначения джозамицина при «атипичной» пневмонии и при одновременной невозможности исключить кокковую этиологию заболевания, вероятность неэффективности вследствие наличия устойчивости пневмококка к макролидам ниже, чем при применении других препаратов этой группы.

Согласно данным исследования ПеГАС-III (2006–2009 гг.), джозамицин обладает максимальной активностью среди всех макролидов в отношении *S. pneumoniae* [12].

Среди 16-членных макролидов джозамицин характеризуется наиболее высокой активностью и в отношении других стрептококков [13, 14],

включая β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) (*S. pyogenes*). Это ставит джозамицин на один уровень с амоксициллином в качестве препарата выбора для лечения БГСА-тонзиллита [15, 16]. Одинаковые результаты были получены при сравнении терапии БГСА-тонзиллита у детей пенициллином и джозамицином [17].

Хотя макролиды – одни из наиболее безопасных АБ, они не лишены побочного действия. Макролидам свойственно действие на печеночные оксидазы, что приводит к развитию нежелательных взаимодействий с широким кругом лекарственных средств. Так, 14- и 15-членные макролиды повышают концентрации теофиллина, вальпроата, мидазолама, антиаритмиков 1А и III класса, дигоксина, амиодарона, дроперидола, циклоспорина и других иммуносупрессоров, хинолонов, эрготамина, терфенадина, кетоконазола и др., что может повлечь за собою развитие токсичности. Джозамицин оказывает менее выраженное ингибирующее влияние на микросомальные ферменты печени, поэтому лекарственные взаимодействия джозамицина выражены в минимальной степени [18, 19].

К недостаткам макролидов относится их прокинетическое (мотилиноподобное) действие – способность стимулировать моторику кишечника [14]. По этой причине педиатры практически отказались от применения эритромицина, вызывающего рвоту и другие диспептические явления. У детей первых 2 месяцев жизни, особенно недоношенных, использование 14- и 15-членных макролидов из-за их более выраженного прокинетического действия может сопровождаться развитием пилоростеноза, описанного при применении эритромицина и азитромицина [20, 21]. Поэтому для лечения у детей первых месяцев жизни, например, хламидиоза (пневмонии, конъюнктивита), мико- и уреаплазмоза лучше применять 16-членные макролиды, практически лишенные прокинетического действия, в частности, джозамицин.

Пища снижает всасывание большинства макролидов (эритро-, рокситро-, мидека- и азитромицина), но не влияет на фармакокинетику джозамицина, что упрощает проведение лечения. Будучи надежно защищенным от воздействия желудочного сока, джозамицин в форме Солютаб легко дозируется для детей и может вводиться в виде раствора (сиропа или суспензии, полученных при растворении диспергируемой таблетки), не содержащего сахара и красителей и обладающего приятным вкусом. Дозировка препарата – 40–50 мг/кг/сут, принимаемых в 2 приема. За весь период использования нами джозамицина мы наблюдали всего один случай появления эфемерной аллергической сыпи.

Эффективность и безопасность джозамицина делают его препаратом, обладающим целым рядом преимуществ перед другими макролидами, что позволяет рекомендовать расширение его использования в педиатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Tjhie JH, Dorigo-Zetsma JW, Roosendaal R.* Chlamydia pneumoniae and *Mycoplasma pneumoniae* in children with acute respiratory infection in general practices in The Netherlands. Scand. J. Infect. Dis. 2000; 32 (1): 13–17.

2. *Defilippi A, Silvestri M, Tacchella A, et al.* Epidemiology and clinical features of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children. Respir. Med. 2008; 102 (12): 1762–1768.

3. *Marguet C.* Bronchopulmonary infections in the infant and the child. Rev. Prat. 2005; 57 (11): 1237–1244.

4. *Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В.* Макролиды при инфекциях дыхательных путей у детей: современные представления о механизмах действия. Consilium medicum (Педиатрия), 2006; 2: 23–26.

5. *Бакрадзе М.Д.* Новые технологии диагностики и лечения детей с острыми лихорадочными заболеваниями в условиях стационара: Автореф. дисс. … докт. мед. наук. М., 2010.

6. *Heiskanen-Kosma T., Korppi M., Jokinen C, et al.* Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. Pediatr. Infect. Dis. J. 1998; 17 (11): 986–999

7. *Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, et al.* Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. Pediatr. Infect. Dis. J. 1999; 18 (2): 98–104.

8. *Bamba M, Jozaki K, Sugaya N, et al.* Prospective surveillance for atypical pathogens in children with community-acquired pneumonia in Japan. Infect. Chemother. 2006; 12 (1): 36–41.

9. Острые пневмонии у детей. Под ред. В.К. Таточенко. Чебоксары: Изд-во Чувашского университета, 1994.

10. *Martinez MA, Millan F, Gonzalez C. Chlamydia trachomatis* genotypes associated with pneumonia in Chilean infants. Scand. J. Infect. Dis. 2009; 41 (4): 313–316.

11. *Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др.* Антиб иотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГас-II. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2006; 8 (1): 1–15.

12. *Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др.* Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2010; 12 (4): 329–341.

13. *Сидоренко С.В., Грудинина С.А., Филимонова О.Ю. и др.* Резистентность к макролидам и линкозамидам среди *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации. Клин. фармакол. и терапия. 2008; 17 (2): 1–4.

14. Джозамицин. В кн.: Макролиды в современной клинической практике. Под ред. Л.С. Страчунского, С.Н. Козлова. Смоленск: Русич, 1998: 229–236.

15. *Спичак Т.В.* Эффективность джозамицина при острых респираторных инфекциях у детей. Consilium medicum. 2009; Педиатрия № 4; Приложение: 30–33.

16. *Кречиков В.А., Катосова Л.К., Копытко Л.Н. и др.* Сравнение микробиологической эффективности 7- и 10-дневного курса джозамицина при остром стрептококковом тонзиллите у детей: предварительные результаты российского многоцентрового исследования. Клин. микробиол. и противомикробныя химиотерапия. 2009; 11 (2) (Приложение 1): 21.

17. *Portier H, Bourrillon A, Lucht F.* Treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis in children with a 5-day course of josamycin. Arch. Pediatr. 2001; 8 (7): 700–706.

18. *Моисеев С.В.* Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения. Клин. фармакол. и тер. 2005; 14 (4): 1–4.

19. *Рачина С.А. и др.* В кн.: Группа макролидов. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова Смоленск: МАКМАХ, 2007: 101–110.

20. *Honein MA, Paulozzi MJ, Himeright IM, et al.* Infantile hypertrophic pyloric stenosis after pertussis prophylaxis with erythromycin. A case rewiev and cohort study. Lancet. 1999; 354: 2101–2105.

21. *Morrison W.* Infantile hypertrophic pyloric stenosis in infants treated with azithromycin Pediatr. Infect. Dis. J. 2007; 26 (2): 186–188.

© Симонова О.И., 2011