

Т.А. ХОХЛОВА, А.С. ПОЛЯКОВА, к.м.н., М.Б. БАКРАДЗЕ, д.м.н.

Научный центр здоровья детей РАМН, отделение диагностики и восстановительного лечения

МЕСТО ДЖОЗАМИЦИНА В ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

В статье приведены современные сведения о природном антибиотике группы макролидов джозамицине, результаты отечественных и зарубежных исследований по чувствительности и резистентности к нему различных видов возбудителей, а также данные и положительный опыт его применения в терапии острых респираторных инфекций у детей.

Ключевые слова:

антибактериальная терапия,
дети,
макролиды,
респираторные инфекции,
резистентность, джозамицин

Проблема рациональной терапии инфекционных заболеваний у детей не теряет своей актуальности и в настоящее время. Несмотря на наличие большого количества доступных отечественных и зарубежных рекомендаций и согласительных документов, процент необоснованного назначения и неадекватного выбора антимикробных химиопрепаратов остается высоким, что создает условия для роста резистентности патогенных микроорганизмов.

Целью данной работы является освещение новых данных о джозамицине, который применяется в клинической практике в Российской Федерации уже более 20 лет, его области применения и уровня резистентности к нему таких частых возбудителей инфекций дыхательных путей у детей, как *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Джозамицин является природным 16-членным макролидом, который продуцируется грибом *Streptomyces parvobonensis* var. *josamyceticus*. Применяется в клинической практике с 1970 г. Механизм бактериостатического действия джозамицина связан с нарушением синтеза белка в микробной клетке вследствие связывания с 50S субъединицей рибосомы.

Джозамицин метаболизируется в печени главным образом путем гидроксилирования с образованием нескольких метаболитов, один из которых обладает слабой антибактериальной активностью. Максимальных значений концентрация в сыворотке крови достигается через 0,75 ч и составляет 2,74 мг/кг, AUC 4,2 мкмоль/ч×л. Преимуществом джозамицина является низкий уровень связывания с белками плазмы – 15%, тогда как у рокситромицина данный показатель достигает 90% [1].

Экскреция джозамицина осуществляется преимущественно через билиарную систему. Менее 20% активного препарата обнаруживается в моче. Его период полувыведения из организма составляет в среднем 1–1,5 ч, у пожилых людей может возрастать до 3,5 ч с еще большим показателем при наличии цирроза печени.

Данные о распределении джозамицина в организме были опубликованы еще в 1989 г. Р. Periti с соавт. [2]. В глоточной миндалине, отделяемом околоносовых пазух концентрация джозамицина составляет 1,6 мг/кг и 2,8 мг/кг соответственно через 3 ч, с меньшим количеством в мокроте (0,75 мг/кг), бронхиальном аспирате (0,52 мг/кг), костной ткани, внутриглазной жидкости, деснах. Наибольшая концентрация препарата через 1 ч после приема достигается в небных миндалинах (21,24 мг/кг). Тем не менее эффективность джозамицина обусловлена не столько концентрацией в ткани, сколько его хорошей способностью проникать внутрь клеток. Его наибольшая кумуляция отмечается в альвеолярных макрофагах, нейтрофилах и моноцитах с уровнем, в 20 раз превышающим концентрацию во внеклеточном пространстве. Накапливаясь в нейтрофилах, джозамицин усиливает окислительные реакции, потенцируя способность к фагоцитозу и киллингу. Выявлен также выраженный синергизм антибиотика с бактерицидной активностью пероксидазных систем нейтрофилов [3]. Результаты исследования, опубликованные в 2010 г., показали, что макролиды улучшают хемотаксическую и фагоцитарную функцию моноцитов, а также обладают противовоспалительным действием, влияя на выработку провоспалительных цитокинов и медиаторов [4].

Антибактериальные препараты из группы макролидов могут изменять фармакокинетику и метаболизм других лекарственных средств. Так, было подтверждено взаимодействие джозамицина с теофиллином и циклоспином А, однако по сравнению с эритромицином это влияние менее выражено. Для 14-членных макролидов характерно взаимодействие с микросомальными ферментами печени, что в свою очередь способствует увеличению концентрации других лекарственных средств в плазме крови. У 16-членных макролидов, в частности джозамицина, таких свойств нет.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Известно о наличии мотилиноподобного (прокинетического) действия, присущего всем макролидам, что у детей первых двух месяцев жизни, особенно недоношенных, использование 14- и 15-членных макролидов может привести к развитию пилоростеноза. Такая реакция описана при применении эритромицина и азитромицина [5]. 16-членные макролиды практически лишены прокинетического действия, что во многом определяет выбор этих препаратов для лечения хламидийной пневмонии, конъюнктивита у детей данной возрастной группы. Имеются данные о некотором повышении уровня печеночных трансаминаз на фоне приема данного препарата (Fraschini, 1990; Straneo and Scarpazza, 1990), единичных случаях эозинофилии, а также о появлении сыпи [6]. Среди других побочных эффектов описаны головная боль и головокружение (менее 1%). Единственный случай джозамицин-индуцированных отеков нижних конечностей был опубликован в BMJ в 1993 г. Через трое суток после приема препарата в терапевтических дозах, назначенного в связи с «атипичной» пневмонией, при нормальном уровне натрия и общего белка, у 56-летнего мужчины появились двусторонние разлитые отеки нижних конечностей. Джозамицин был заменен эритромицином, и через два дня отеки купировались. Однако в связи с появлением жалоб на тошноту и рвоту антибиотик вновь был заменен джозамицином. Через 2 дня отеки возобновились и полностью исчезли только после завершения курса антибактериальной терапии. Патологическое обоснованное объяснение данной ситуации не нашлось.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

По спектру антимикробной активности джозамицин не имеет существенных отличий от эритромицина, но величина его минимальной подавляющей концентрации для большинства чувствительных микроорганизмов в 2–4 раза выше, чем у эритромицина. Джозамицин активен в отношении стафилококков, стрептококков, листерий, коринебактерий. Он является самым активным среди макролидов в отношении полирезистентных штаммов *S. pneumoniae* и резистентных к эритромицину штаммов *S. pyogenes*. Доказано, что джозамицин активен в отношении некоторых эритромицинустойчивых штаммов *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков. В то же время отмечено быстрое развитие резистентности к джозамицину штаммов стрептококка, характерных для полости рта (*S. sanguis*, *S. mitis*), при попытке использования препарата для профилактики бактериального эндокардита во время стоматологических манипуляций. Из грам-отрицательной флоры к джозамицину чувствительны *B. pertussis*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella*, *Campylobacter*. Как и другие макролиды, он не активен в отношении грам-отрицательных бактерий *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. По действию на *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae* джозамицин не имеет существенных отличий от эритромицина [1].

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ЕЕ ПРИЧИНЫ

Резистентность к макролидам может быть обусловлена тремя факторами. Первый фактор связан с модификацией мишени действия макролидов на уровне бактериальной клетки. В рибосомальных 50S-субъединицах происходят такие структурные изменения, как метилирование аденина в 23S-рибосомальной РНК под действием фермента метилазы эритромицинрезистентности. В результате нарушается способность макролидов связываться с рибосомами и блокируется их антибактериальное действие. Этот вид резистентности получил название MLS-типа, поскольку он может лежать в основе устойчивости микрофлоры не только к макролидам, но и к линкозамидам. Такая резистентность может быть как природной (конститутивной), так и приобретенной (индуцибельной). Индукторами развития резистентности, усиливающими синтез метилазы, являются 14-членные макролиды, особенно эритромицин и олеандомицин. Этим типом резистентности также обладают некоторые штаммы *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, *Legionella*, *Campylobacter*, *M. pneumoniae* и других микроорганизмов, но он актуален только для 14- и 15-членных макролидов и не касается джозамицина.

Еще один механизм основан на т. н. эффлюксе, т. е. активном выталкивании макролида из микробной клетки. Этой способностью обладают *S. epidermidis* и многие стрептококки.

Третий механизм резистентности распространен мало и связан с бактериальной инактивацией макролидов, которая осуществляется посредством ферментативного расщепления лактонного кольца эстеразами (например, эритромицинестеразой) или фосфотрансферазами (макролид 2'-фосфотрансферазой). Их вырабатывают *S. aureus* и грам-отрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* [3].

Разница в резистентности заключается в основном в эффлюксном механизме резистентности.

Таким образом, рост резистентности микроорганизмов к макролидам обернулся в последние годы важнейшей проблемой в сфере практического здравоохранения. Доказано, что он напрямую зависит от частоты назначения макролидов и обусловлен избыточным их потреблением. Точно так же количество резистентных штаммов прогрессивно снижается при резком уменьшении использования этих препаратов в популяции [7].

По данным Европейского центра по контролю и профилактике болезней (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) за 2012 г., процент устойчивости пневмококков к макролидам варьировал от 2,2% в Эстонии до 44,4% в Румынии [8]. П.С. Козлов с соавт. в масштабном исследовании за 1999–2009 гг. показали, что за это время фармакодинамическая активность макролидов *in vitro* сохранялась на относительно стабильном уровне, при этом доля нечувствительных штаммов не превышала 8,2% для 14- и 15-членных макролидов (эритромицин, азитромицин, кларитромицин) и 6,3% – для 16-членных макролидов (мидекамицина ацетат, спирамицин, джозамицин) [9]. В свою очередь С.В. Сидоренко продемонстрировал, что в Московском регионе за 2004–

2007 г. наибольший процент устойчивости был выявлен к эритромицину до 10,7%, и ниже к джозамицину – 7,9% [10]. Согласно проведенному в России многоцентровому исследованию ПеГАС III, из всех антибактериальных препаратов макролидного ряда наименьший уровень резистентности пневмококков зафиксирован к джозамицину – 2,5%, что определяет его преимущество в сравнении с другими представителями этого класса.

Касательно детской популяции, в Российской Федерации можно говорить о наибольшей резистентности пневмококков к 14- и 15-членным макролидам в возрастной группе 12–18 лет, составляющей 9,3–9,9%, в то время как у детей в возрасте до 3 лет она не превышает 6,6%, а с 3 до 12 лет – 4,5% [11].

По данным Л.К. Катосовой, полученным при клинических исследованиях, уровень резистентности к азитромицину превысил 20%, что переключается с сообщением Н.А. Маянского, который приводит результаты относительно эритромицина – 26% среди всех серотипов пневмококка клиндамицина – 20% [12, 13].

За последнее десятилетие, по мировым данным, также зарегистрирован рост резистентности к макролидам пиогенного стрептококка. Так, в 2003 г. австрийскими учеными были опубликованы результаты исследования, показавшие 100% чувствительность β-гемолитического стрептококка группы А (БГСА) к пенициллину, амоксициллину и цефалоспорином, а общая резистентность к макролидам составила 13,3%. В то же время его устойчивость к эритромицину у взрослых достигала 19,1%, а у детей – 11,8%. Однако относительно джозамицина этот показатель не превысил 1,5% [14]. В РФ, по сообщениям за 2004–2007 гг., также зафиксирован высокий уровень резистентности БГСА к 14- и 15-членным макролидам (эритромицин, кларитромицин, азитромицин), который составляет 7,7 в Москве, 8,3 – в Ярославле, 19,6 – в Томске и 28,2 – в Иркутске. А резистентность к 16-членному макролиду джозамицину, по данным того же исследования, не превышает 0,7% [10].

Джозамицин также активен в отношении *Arcanobacterium haemolyticum*, вызывающего тонзиллит у подростков и резистентного к β-лактамам антибиотикам [15].

До сих пор в литературе не было разногласий в отношении препаратов выбора для лечения т. н. атипичных инфекций, вызванных *S.* и *M. pneumoniae*: традиционно ими являлись антибиотики из группы макролидов. Однако за последнее десятилетие были выявлены штаммы, устойчивые к данной группе препаратов, и их количество растет в таких странах, как Япония, Китай, Германия, Франция, Израиль, США. Несмотря на сохраняющуюся чувствительность к фторхинолонам, в педиатрии это создает реальные сложности для лечения инфекции нижних дыхательных путей. В журнале *Future microbiology* в 2011 г. приведены следующие данные по распространенности макролид-устойчивых фенотипов *M. pneumoniae* во время эпидемии микоплазменной инфекции: в США – 3 из 11 изолятов, в Германии за период 1991–2009 гг. – 3 из 99 изолятов, во Франции – 2 из 155 соответственно.

В 2000–2011 гг. в Южной Корее было проведено крупное исследование, показавшее колоссальный рост резистентных к макролидам штаммов *M. pneumoniae*. Если в 2000 г. их выявлено не было, то к 2006 г. зафиксировано 14,7% резистентных штаммов, а в 2011 г. – 62,9% [16]. В Китае этот показатель оказался еще выше и составил 90% [17]. Резистентность в обеих странах в основном была обусловлена наличием точечных мутаций в генах рРНК 23S субъединицы рибосомы и в нескольких случаях – за счет эффлюкса. Окончательных данных о распространенности резистентных штаммов *M. pneumoniae* в РФ пока нет, но по этому поводу ведется несколько исследований.

В отношении *S. pneumoniae* до сих пор не существует ни одной унифицированной, стандартизированной общепризнанной в мире методики определения чувствительности антибактериальных препаратов к данному возбудителю.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Выбор антибактериальной терапии внебольничных пневмоний основывается на клинических признаках заболевания, рентгенологических данных и регламентируется российскими и зарубежными согласительными документами, разработанными авторитетными сообществами. Американской академией педиатрии (American Academy of Pediatrics, AAP) и Британским торакальным обществом (British Thoracic Society, BTS) в качестве стартового антибиотика для лечения внебольничной пневмонии рекомендован амоксициллин ввиду наибольшей распространенности *S. pneumoniae* в качестве этиологического возбудителя и его высокой чувствительности к аминопенициллам [18, 19]. Однако в случае клинически наиболее вероятной микоплазменной этиологии пневмонии возможно эмпирическое лечение макролидами. Например, в период эпидемии микоплазменной инфекции, при наличии сочетания высокой лихорадки с упорным кашлем, конъюнктивитом и незначительных гематологических изменений с характерной или «стертой» рентгенологической картиной, при отсутствии значимого нарушения самочувствия ребенка возможно начало лечения с макролидов или сочетанием макролидов и амоксициллина.

Однако на практике, по данным М.Д. Бакрадзе, до госпитализации детям с типичной (в основном пневмококковой) пневмонией макролиды были назначены в 44% случаев, а с «атипичной» – лишь в 36% [20]. К сожалению, эти данные свидетельствуют о недостаточной осведомленности поликлинических педиатров о клинических проявлениях внебольничных пневмоний различной этиологии.

Ввиду хорошей чувствительности пневмококка к 16-членным макролидам при подозрении на «атипичную» этиологию пневмонии в нашей клинике предпочтение отдается джозамицину.

Стартовым антибиотиком для лечения острых стрептококковых тонзиллитов является также амоксициллин в дозе 45–50 мг/кг/сут курсом на 10 дней. Таким лечением достигается клиническое выздоровление, эрадикация БГСА и минимизация риска развития отсроченных осложнений. Противопоказанием для назначения амоксициллина является доказанная аллергическая реакция на пенициллины в анамнезе. Также его не назначают при подозрении на

Эпштейна – Барр вирусную этиологию тонзиллита из-за высокого риска появления «ампициллиновой» сыпи.

Альтернативой амоксициллину в таких ситуациях могут служить макролиды. Согласно приведенным выше данным по резистентности *S. pyogenes* к этой группе антибиотиков, для эрадикации БГСА целесообразно применение джозамицина. Он также указан в перечне антибактериальных препаратов для первичной медико-санитарной помощи при остром тонзиллите у детей и взрослых (согласно приказам Министерства здравоохранения РФ от 20.12.2012 №1205н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при остром тонзиллите» и от 24.12.2012 №1505н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром тонзиллите»).

В исследовании французских авторов, включившем 325 детей, приведено сравнение 5-дневного курса джозамицина (50 мг/кг/сут в 2 приема) с 10-дневным курсом пенициллина (50–100 тыс. ЕД/кг/сут в 3 приема). Обе схемы показали сходную хорошую клиническую эффективность – 90 и 89% соответственно, частоту эрадикации БГСА к концу курса (82 и 80%) и частоту бактериологических рецидивов через 1 месяц не более 12 и 12,8% соответственно [21].

В российском исследовании (92 ребенка) сравнивались 7- и 10-дневные курсы лечения джозамицином в дозе 0 мг/кг/сут. В результате была продемонстрирована высокая микробиологическая эффективность 7-дневного курса

лечения у детей с острым стрептококковым тонзиллофарингитом (эрадикация возбудителя к 11-му дню наблюдалась у 100% пациентов). С учетом указанных выше особенностей резистентности БГСА к макролидам в России может быть перспективным лечение стрептококковых тонзиллитов 7-дневным курсом джозамицина при невозможности назначения амоксициллина и цефалоспоринов [22].

Джозамицин разрешен к применению у новорожденных детей с массой тела не менее 2 кг в дозе 40–50 мг/кг/сут. Этот препарат хорошо переносится и за многолетний период его использования в нашей клинике наблюдался только 1 случай появления эфемерной аллергической сыпи. Также мы не нашли данных о развитии нежелательных явлений на фоне лечения джозамицином в других учреждениях страны [23].

Говоря о преимуществах джозамицина, следует также указать на наличие препарата в форме Солютаб. Диспергируемая лекарственная форма обеспечивает прогнозируемое стабильное терапевтическое действие и максимально снижает вероятность побочных реакций. Контролируемое высвобождение активного вещества обеспечивает также и маскировку его вкуса, что повышает комплаентность. Из состава наполнителей таблеток Солютаб исключены сахар, глютен, значимые аллергены, что снимает ограничения к использованию этого препарата у пациентов с соответствующей патологией [24].



ЛИТЕРАТУРА

- Infectious Diseases. Jonathan Cohen, Steven M. Opal Elsevier Ltd., 2010. Chapter 135. P. 1361-1365.
- Periti P, Mazzei T, Mini E et al. Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics. Effects of age and various pathophysiological states (part I). *Clin. Pharmacokinet.*, 1989, 16: 193-214.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Раздел II. Характеристика отдельных препаратов: 16-членные макролиды.
- Xiugong Gao, Radharaman Ray, Yan Xiao, Keiko Ishida, Prabhati Ray. Macrolide antibiotics improve chemotactic and phagocytic capacity as well as reduce inflammation in sulfur mustard-exposed monocytes. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2010, 23: 97-106.
- Morrison W. Infantile hypertrophic pyloric stenosis in infants treated with azithromycin. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2007, 26 (2): 186-188.
- Kucers' the use of antibiotics. A clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs. M Lindsay Grayson, Suzanne M Crowe, James – McCarthy, John Mills, Johan W Mouton, S Ragnar Norrby, David L Paterson, Michael A Pfaller. 6th ed., 2010. P. 822.
- Ron Dagan, Keith P. Klugman, William Craig, Fernando Baquero. Evidence to support the rational that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2001, 47: 129-140.
- European centre for disease prevention and control. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe*, 2012: 51-58.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2010, 12-24: 1-13.
- Сидоренко С.В., Грудина С.А., Филимонова О.Ю., Столярова Л.Г., Савинова С.А. Резистентность к макролидам и линкозамидам среди *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия*, 2008, 17-2: 1-4.
- Сивая О.В. Устное сообщение, 2012.
- Середа Е.В., Катосова Л.К. Место азитромицина в педиатрической практике. *Совр. педиатр.*, 2010, 6(34): 1-3.
- Nikolay Mayanskiy, Natalia Alyabieva, Olga Ponomarenko, Anna Lazareva, Lubovj Katosova, Alexander Ivanenko, Tatiana Kulichenko, Leila Namazova-Baranova, Alexander Baranov. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow. *Russian International Journal of Infectious Diseases*, 2014, 20: 58-62.
- Robert Saueremann, Rainer Gattringer, Wolfgang Graninger, Astrid Buxbaum and Apostolos Georgopoulos. Phenotypes of macrolide resistance of group A streptococci isolated from outpatients in Bavaria and susceptibility to 16 antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003, 51: 53-57.
- Таточенко В.К. Педиатру на каждый день – 2012. 7-е изд., доп. М.: Боргес, 2012.
- Ki Bae Hong, Eun Hwa Choi, Hoan jong Lee, Seong Yeon Lee, Eun Young Cho, Jae Hong Choi, Hyun Mi Kang, Jina Lee, Young Min Ahn, Yeon-Ho Kang and Joon-Ho Lee. Macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae*, South Korea, 2000-2011. *Emerging Infectious Diseases*, 2013, Aug., 19(19): 1281-1283.
- Yang Liu, Xinyu Ye, Hong Zhang, Xiaogang Xu, Wanhua Li, Demei Zhu, Minggui Wang. Characterization of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* isolated from children in Shanghai, China. *Diagnostic Microbiology and infectious disease*, 2010, 67: 355-358.
- Michael Harris, Julia Clark, Nicky Coote, Penny Fletcher, Anthony Harnden, Michael McKean, Anne Thomson. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax.*, 2011, 66: 2.
- John S. Bradley,1,a Carrie L. Byington,2,a Samir S. Shah,3,a Brian Alverson,4 Edward R. Carter,5 Christopher Harrison. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America, 2011.
- Бакрадзе М.Д. Новые лечебно-диагностические и организационные технологии ведения детей с острыми лихорадочными заболеваниями. Дисс. д-ра мед. Наук. М., 2009.
- Treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis in children with a 5-day course of josamycin. Portier H, Bourrillon A, Lucht F et al. *Arch Pediatr.*, 2001, 8(7): 700-6.
- Кречиков В.А., Катосова Л.К., Копытко Л.Н., Розанова С.М., Шилова В.П., Кречикова О.И., Иванчик Н.В., Козлов С.Н. Сравнение микробиологической эффективности 7- и 10-дневного курса джозамицина при остром стрептококковым тонзиллофарингите у детей: предварительные результаты Российского многоцентрового исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2009, 11(2): 21.
- Таточенко В.К. Джозамицин в педиатрической практике. *Педиатрия*, 2011, 90(5): 125-128.
- Ушкалова Е. Значение лекарственных форм для рациональной антибиотикотерапии. Лекарственная форма Солютаб. *Врач*, 2007, 3: 1-4.