

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



5'2009

Тяжелые формы гриппа: диагностические и лечебные алгоритмы  
Интерстициальные заболевания легких: клинические рекомендации Британского торакального общества совместно с Торакальным обществом Австралии и Новой Зеландии и Ирландским торакальным обществом



## Безопасность и эффективность новой формы джозамицина при инфекциях дыхательных путей у взрослых: результаты проспективного наблюдательного исследования

1 – Городская поликлиника № 210: 115211, Каширское ш., 57, к. 1;

2 – ФГУ "9 лечебно-диагностический центр Министерства обороны Российской Федерации": 103160, Москва, Комсомольский пр-т, 13а;

3 – ГКБ № 31: 119415, Москва, ул. Лобачевского, 42;

4 – ГКБ № 63: 129090, Москва, ул. Дурова, 26

*Yu. Ya. Karagodina, N. K. Zakharova, O. L. Kholod, S. V. Michurina*

## Safety and efficacy of a novel form of josamycin in adult patients with respiratory infections: results of a prospective observational study

### Summary

Macrolide antibiotic josamycin is highly effective against the most prevalent pathogens of respiratory infections. Currently, josamycin is available in a dispersible formulation (Solutab). The aim of the present work was to evaluate clinical efficacy, tolerability and convenience of dispersible oral tablets of josamycin in adults with non-severe community-acquired respiratory infections in routine clinical practice. This open prospective observational study was performed in primary healthcare facilities of Moscow and Moscow region. Eligible patients (age > 18 years, clinical and radiological signs of community-acquired pneumonia (CAP) or clinical signs of acute presumably streptococcal tonsillopharyngitis (OTP) rated  $\geq 4$  by Centor's score) received dispersible tablets of josamycin (Wilprafen® Solutab) 1 000 mg b.i.d. for 7 to 14 days in CAP and 10 days in OTP until clinical improvement and apyrexia ( $\leq 37^\circ\text{C}$ ) was achieved during at least 3 days. Clinical efficacy, compliance, adverse events (AEs), tolerability and convenience for the patient were assessed. The study involved 81 patients (56 patients (69.1 %) with CAP and 25 patients (30.9 %) with OTP). The mean length of the disease before presentation was  $4.6 \pm 3.5$  days in CAP and  $2.3 \pm 0.6$  days in OTP. The length of antibacterial therapy was  $10.9 \pm 1.6$  and  $10.0 \pm 0$  days, respectively. All the patients completed the study. Three cases of AEs have been registered, such as abdominal discomfort, normochromic anemia and nausea. None of the AEs required changes of the therapy. Compliance was 100 % in both groups. Therefore, the results suggest that a novel formulation of josamycin is highly effective, safe, and ensure high compliance with antibacterial therapy in adult patients with respiratory infections.

**Key words:** josamycin, community-acquired pneumonia, acute tonsillopharyngitis, clinical efficacy, safety profile.

### Резюме

Макролидный антибиотик джозамицин обладает высокой активностью в отношении наиболее распространенных возбудителей респираторных инфекций. В настоящее время джозамицин выпускается в виде диспергируемых таблеток (Солютаб).

Цель настоящей работы заключалась в оценке клинической эффективности, переносимости и удобства приема диспергируемых пероральных таблеток джозамицина у взрослых пациентов с нетяжелыми внебольничными инфекциями дыхательных путей в повседневной клинической практике. Открытое проспективное несравнительное наблюдательное исследование проводилось на базе амбулаторных лечебно-профилактических учреждений Москвы и Московской обл. Пациентам, соответствующим критериям включения (возраст >18 лет, с клинко-рентгенологической картиной внебольничной пневмонии (ВП) или с острым тонзиллофарингитом (ОТФ) предположительно стрептококковой этиологии с оценкой по шкале Сентора  $\geq 4$  балла), назначались диспергируемые таблетки джозамицина (Вильпрафен® Солютаб) в дозе 1 000 мг 2 раза в сутки в течение 7–14 дней при ВП и 10 дней при ОТФ до клинического улучшения и стойкого афебрилитета ( $\leq 37^\circ\text{C}$ ) в течение  $\geq 3$  суток. Оценивали клиническую эффективность, комплаентность, частоту нежелательных явлений (НЯ), переносимость, удобство приема препарата. В исследование был включен 81 пациент: 56 (69,1 %) с ВП, 25 (30,9 %) с ОТФ. Средняя продолжительность заболевания до момента обращения за медицинской помощью составила  $4,6 \pm 3,5$  дня при ВП и  $2,3 \pm 0,6$  дня при ОТФ. Длительность антибактериальной терапии составила  $10,9 \pm 1,6$  и  $10,0 \pm 0$  дней соответственно. Все пациенты завершили курс антибактериальной терапии. Зарегистрировано 3 НЯ: дискомфорт в животе, нормохромная анемия, подташнивание. Ни одно из НЯ не потребовало изменений терапии. Комплаентность терапии в обеих группах составила 100 %. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что новая лекарственная форма джозамицина у взрослых пациентов с респираторными инфекциями высокоэффективна, безопасна, обеспечивает высокую комплаентность и удобство приема.

**Ключевые слова:** джозамицин, внебольничная пневмония, острый тонзиллофарингит, клиническая эффективность, профиль безопасности.

Внебольничные респираторные инфекции являются ведущим поводом для обращения за медицинской помощью, а также наиболее частой причиной назначения системных антимикробных препаратов (АМП). В структуре этих заболеваний преобладают острые инфекции верхних дыхательных путей вирусной этиологии, однако значительный процент регистрируемых случаев приходится и на такие нозологии,

как внебольничная пневмония (ВП) и острый тонзиллофарингит (ОТФ). Так, по данным государственной статистики, в США ежегодно выявляются 4–5 млн случаев ВП и около 1–1,4 млн случаев ОТФ стрептококковой этиологии [1, 2].

Основным бактериальным возбудителем ОТФ является *Streptococcus pyogenes* или  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (БГСА) [3–5]. В этиологии

ВП у взрослых ведущее место занимает *Streptococcus pneumoniae* (встречается в 30–50 % случаев), у пациентов с сопутствующими заболеваниями и факторами риска (курение, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, алкоголизм, пожилой возраст и др.) – грамотрицательные бактерии и *Staphylococcus aureus*; кроме того, у лиц молодого и среднего возраста в 10–30 % случаев возможна атипичная этиология пневмонии, вызываемая *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Частота выделения *Legionella pneumophila* у амбулаторных пациентов в целом достаточно низка, однако легионеллезная пневмония занимает 2-е место по частоте летальности после пневмококковой [6].

Ключевыми препаратами в лечении как ВП, так и ОТФ у взрослых остаются пенициллины [5–12]. Альтернативой последним, особенно в таких ситуациях, когда у пациента в анамнезе присутствует аллергия на  $\beta$ -лактамы АМП, а также при подозрении на атипичную этиологию ВП, являются макролидные АМП [5–12].

Один из перспективных препаратов данной группы – 16-членный природный макролид джозамицин, который обладает высокой активностью в отношении *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* (в т. ч. ряда штаммов, устойчивых к эритро-, кларитро-, рокситро- и азитромицину), а также атипичных микроорганизмов (хламидии, микоплазмы, легионеллы) [13–21]. По сравнению с эритромицином, джозамицин характеризуется улучшенными фармакокинетическими параметрами [22]. По сравнению с 14-членными макролидами (например, кларитромицином), джозамицин отличается низкой частотой лекарственных взаимодействий, а также лучшим профилем безопасности и возможностью его использования во время беременности [23–26].

В настоящее время джозамицин выпускается в новой форме диспергируемых таблеток (Вильпрафен® Солютаб), что позволяет выбрать удобный способ приема для различных категорий пациентов.

Цель настоящей работы – оценить клиническую эффективность, переносимость и удобство приема диспергируемых таблеток джозамицина при назначении внутрь в дозе 1 000 мг 2 раза в день в течение 7–14 дней взрослым больным с нетяжелыми внебольничными инфекциями дыхательных путей (ИДП) в повседневной клинической практике.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

Открытое проспективное несравнительное наблюдательное исследование проводилось на базе амбулаторных лечебно-профилактических учреждений Москвы и Московской области.

Пациентам, соответствующим критериям включения (возраст  $\geq 18$  лет; клинически и рентгенологически подтвержденный диагноз ВП или ОТФ предположительно стрептококковой этиологии; оценка по шкале Сентора  $\geq 4$  балла), назначались дисперги-

руемые таблетки джозамицина в дозе 1 000 мг 2 раза в сутки независимо от приема пищи. Способ применения определялся индивидуально: таблетка либо проглатывалась целиком, либо предварительно растворялась в 30–100 мл воды.

Планируемая длительность антибактериальной терапии (АТ) составляла 7–14 дней при ВП и при ОТФ – 10 дней. Условиями отмены препарата в 1-м случае являлись клиническое улучшение и стойкий афебрилитет ( $\leq 37^\circ\text{C}$ ) длительностью  $\geq 3$  сут.

Критериями исключения были: аллергические реакции на макролиды в анамнезе; тяжелые заболевания печени и почек; тяжелое течение заболевания и / или наличие других факторов, определяющих целесообразность парентерального введения АМП; потребность в одновременном назначении других системных АМП и / или более продолжительной АТ; госпитализации по любому поводу в предшествующие 14 дней; предшествующая системная АТ в течение 1 мес. до участия в исследовании, в т. ч. применение антибактериальных препаратов по поводу настоящего эпизода ИДП.

В данной работе использовались стандартные методы лечения и обследования, в связи с чем не требовались разрешение этического комитета и информированное согласие.

### Оценка эффективности и переносимости

Рутинные процедуры, необходимые для подтверждения диагноза и оценки эффективности лечения (сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, общий анализ крови, рентгенография органов грудной клетки у пациентов с ВП и т. д.) выполнялись до начала терапии, на 2–4-й дни и через 1–3 дня после завершения лечения.

Клиническая эффективность оценивалась в 1–3-й дни после завершения лечения как выздоровление, улучшение или отсутствие эффекта.

Состояние пациента считалось выздоровлением в случае полного разрешения клинических симптомов и признаков ВП или ОТФ, улучшением – при значительном уменьшении выраженности клинических симптомов ИДП; при этом пациент не нуждался в продолжении системной АТ и / или назначении других АМП. Неэффективность терапии констатировалась при отсутствии положительной динамики, и / или прогрессировании основных симптомов ИДП, и / или развитии осложнений.

Оценка комплаентности проводилась лечащим врачом в 1–3-й дни после завершения терапии, а также в этот день с помощью специально разработанной анкеты у части пациентов проводилась оценка удобства приема препарата. Расчет комплаентности проводился на основании подсчета принятых пациентом таблеток джозамицина и вычисления показателя комплаентности по формуле: количество принятых таблеток джозамицина / количество таблеток джозамицина, которые пациент должен был принять согласно назначениям врача  $\times 100$  %.

Частота нежелательных явлений (НЯ) оценивалась на основании жалоб, данных лабораторного



**Таблица 1**  
**Демографические и анамнестические характеристики пациентов с ИДП, получавших диспергируемые таблетки джозамицина**

Характеристика	ВП	ОТФ
<i>n</i> (% от общего количества пациентов)	56 (69,1)	25 (30,9)
<i>n</i> (%) пациенток женского пола	31 (55,4)	12 (48,0)
Средний возраст, лет; <i>SD</i>	45,4; 14,1	30,8; 13,8
Возрастной диапазон	20,1–89,1	18,7–88,7
Количество пациентов с ИДП в течение предшествующих 3 мес., <i>n</i> (%)	5 (8,9)	1 (4,0)
Острый риносинусит, <i>n</i>	0	1
ОРВИ, <i>n</i>	3	0
Обострение хронического бронхита, <i>n</i>	1	0
Острый бронхит, <i>n</i>	1	0
Количество пациентов, получавших системные АМП в течение предшествующих 3 мес., <i>n</i> (%)	2 (3,6)	0

и физического обследования (общеклинический анализ крови). НЯ регистрировались ежедневно с начала терапии и по 1–3-й дни после ее завершения включительно. Переносимость анализировалась лечащим врачом и регистрировалась как очень хорошая (при отсутствии НЯ на фоне терапии и наблюдения за пациентом), удовлетворительная (при наличии легких транзиторных НЯ, которые не потребовали отмены препарата), плохая (при наличии умеренно выраженных или выраженных НЯ, которые потребовали отмены исследуемого препарата и / или назначения дополнительных методов обследования, корригирующей терапии).

## Статистический анализ

Описательная статистика, включая частоты и проценты для качественных показателей, минимальное и максимальное значения, среднее арифметическое и стандартное отклонение (*SD*) для количественных показателей, применялась ко всем регистрируемым показателям. Статистический анализ выполнялся в системе *SAS* (программный пакет *SAS Institute*, США, версия 8.02 для *Windows XP*).

## Результаты

Общее количество пациентов, включенных в наблюдательное исследование, составило 81 человек. Основную долю составили пациенты с диагнозом ВП – 56 пациентов (69,1 %), количество пациентов с диагнозом ОТФ составило 25 человек (30,9 %). Демографические и анамнестические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Средняя продолжительность заболевания (с момента появления симптомов до момента обращения за медицинской помощью) в группе пациентов с ВП составила 4,6 дня (*SD* = 3,5), в группе пациентов с ОТФ – 2,3 дня (*SD* = 0,6).

В группе пациентов с диагнозом ВП наиболее частыми симптомами, зарегистрированными на момент начала терапии, были кашель и одышка – у 56 (100,0 %) и 39 (69,6 %) пациентов соответственно; в группе пациентов с диагнозом ОТФ – боль в горле при глотании и слабость – у 24 (96,0 %) и 20 (80,0 %) пациентов соответственно. Характеристика основных клинических симптомов и признаков ИДП на момент начала лечения представлена в табл. 2. На

**Таблица 2**  
**Характеристика основных симптомов ИДП на момент начала терапии**

Симптом	Степень, <i>n</i> (%)				
	легкая	умеренная	выраженная	очень выраженная	не указана
<b>ВП</b>					
Кашель	2 (3,6)	8 (14,3)	34 (60,7)	12 (21,4)	–
Одышка	4 (7,1)	15 (26,8)	17 (30,4)	3 (18,6)	–
Слабость	1 (1,8)	5 (8,9)	16 (28,6)	13 (23,2)	–
Температура > 38 °С	–	6 (10,7)	19 (33,9)	9 (16,1)	–
Боль в груди	1 (1,8)	4 (7,1)	24 (42,9)	3 (6,8)	–
Потливость	–	7 (12,5)	16 (28,6)	3 (5,1)	–
Хрипы	–	2 (3,6)	14 (25,0)	–	–
Утомляемость	–	1 (1,8)	3 (5,1)	4 (7,1)	–
Снижение аппетита	–	–	6 (10,7)	1 (1,8)	–
Укорочение перкуторного звука	–	–	6 (10,7)	–	–
<b>ОТФ</b>					
Боль в горле при глотании	–	1 (4,0)	9 (36,0)	14 (56,0)	–
Слабость	1 (4,0)	5 (20,0)	4 (16,0)	10 (40,0)	–
Увеличение и болезненность подчелюстных лимфоузлов	–	5 (20,0)	5 (20,0)	7 (28,0)	–
Отек миндалин	–	2 (8,0)	6 (24,0)	6 (24,0)	1 (4,0)
Потливость	–	2 (8,0)	5 (20,0)	7 (28,0)	–
Температура > 38 °С	–	–	8 (32,0)	1 (4,0)	–
Озноб	–	–	1 (4,0)	8 (32,0)	–
Гиперемия зева	–	1 (4,0)	3 (12,0)	2 (8,0)	–
Головная боль	1 (4,0)	3 (12,0)	2 (8,0)	–	–

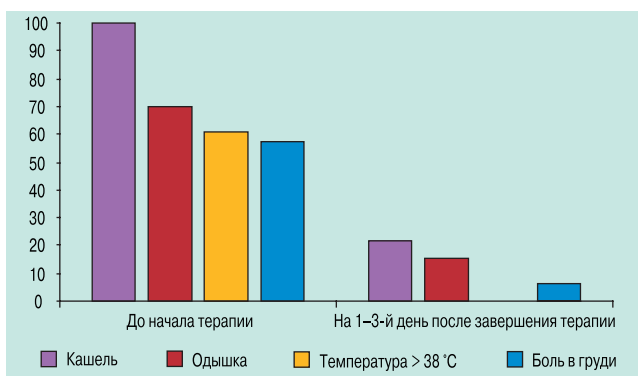


Рис. 1. Динамика наиболее значимых клинических симптомов / признаков у пациентов с ВП (частота встречаемости, % от общего количества пациентов)

Примечание: интенсивность кашля, одышки и боли в груди значительно уменьшилась по сравнению с началом терапии и не требовала ее продолжения.

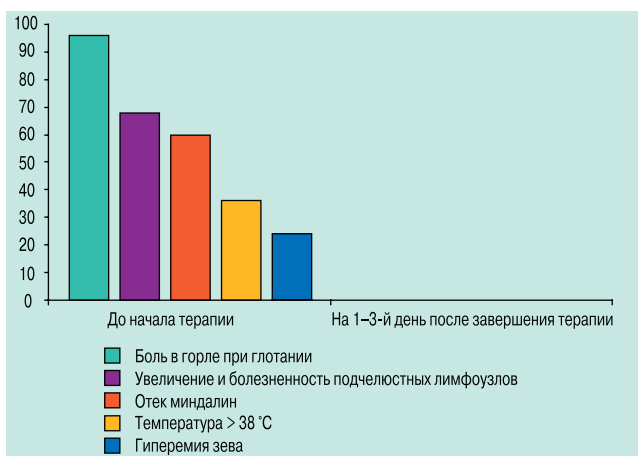


Рис. 2. Динамика наиболее значимых клинических симптомов / признаков у пациентов с ОТФ (частота встречаемости, % от общего количества пациентов)

рис. 1 и 2 представлена динамика наиболее значимых симптомов / признаков ИДП в процессе лечения.

Значимые изменения в общем анализе крови были зарегистрированы до начала терапии у 33,6 % и 29,2 % пациентов с ВП и ОТФ соответственно; в абсолютном большинстве случаев они касались изменений лейкоцитарной формулы (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево).

### Эффективность терапии

Длительность АТ составила  $10,9 \pm 1,6$  дня (от 8 до 14) и  $10,0 \pm 0$  дней для пациентов с ВП и ОТФ соответственно. Все пациенты завершили планировавшийся курс приема диспергируемых таблеток джозами-

цина. Результаты анализа клинической эффективности препарата представлены на рис. 3.

### Безопасность терапии

В обеих группах были зарегистрированы 3 НЯ: 2 НЯ (дискомфорт в животе, нормохромная анемия) у пациентов с ВП и 1 НЯ (подташнивание) в группе ОТФ. Средняя длительность НЯ составила  $4 \pm 0$  и  $8 \pm 0$  сут. для больных ВП и ОТФ, соответственно. Ни одно из них не было определено как "серьезное" и не потребовало принятия каких-либо мер (уменьшения дозы, отмены джозамицина, назначения корректирующей терапии), степень тяжести всех зарегистрированных НЯ была легкой. Для такой НЯ, как "дискомфорт в животе", была определена вероятная степень связи с исследуемым препаратом, для нормохромной анемии – возможная и для НЯ "подташнивание" – сомнительная. Во всех случаях НЯ разрешились без каких-либо остаточных изменений.

Результаты анализа переносимости диспергируемых таблеток джозамицина приведены на рис. 3 и 4.

Комплаентность в обеих группах составила 100 %. Результаты дополнительного анкетирования больных представлены в табл. 3.

### Обсуждение

Принимая во внимание серьезный прогноз, а также сложности этиологической диагностики, в абсолютном большинстве случаев при бактериальных ИДП АМП назначаются эмпирически. При этом необходимо учитывать спектр наиболее частых возбудителей, региональные / локальные данные по их антибиотикорезистентности, результаты контролируемых клинических исследований.

У взрослых пациентов большинство случаев ОТФ имеют вирусную этиологию, и только 15–25 % вызваны БГСА [3–5]. Однако и этот, кажущийся на первый взгляд незначительным, процент имеет важное значение в связи с возможностью развития серьезных осложнений, сопровождающихся высоким процентом неблагоприятных исходов [27].

В настоящее время в отношении БГСА высокую активность сохраняют  $\beta$ -лактамы АМП, в частности пенициллины. Одной из проблем лечения БГСА-инфекций в мире, связанных с данным возбудителем, является растущая резистентность к макролидам, которая в ряде регионов мира превышает

Таблица 3  
Результаты дополнительного анкетирования пациентов с ИДП, получивших диспергируемые таблетки джозамицина

№	Вопрос	Диагноз	n (%)		
			Да	Нет	Затрудняюсь ответить
1	Имеет ли для Вас значение возможность выбора способа приема антибиотика (в виде таблетки или суспензии)?	ВП	22 (95,7)	1 (4,3)	0
		ОТФ	18 (81,8)	1 (4,5)	3 (13,6)
2	Удобен ли для Вас режим приема антибиотика – 2 раза в день независимо от приема пищи?	ВП	23 (100)	0	0
		ОТФ	22 (100)	0	0
3	Если в будущем Вам понадобится антибиотик, хотели бы Вы, чтобы врач снова назначил этот препарат?	ВП	20 (87,0)	1 (4,3)	2 (8,7)
		ОТФ	18 (81,8)	1 (4,5)	3 (13,6)

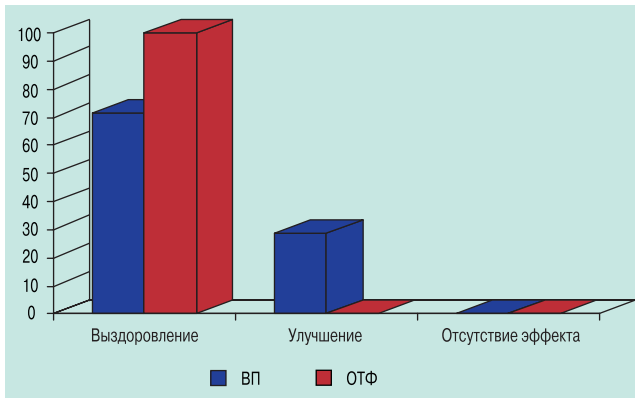


Рис. 3. Клиническая эффективность диспергируемых таблеток джозамицина при ИДП у взрослых (% от общего количества пациентов в соответствующей группе)

30 % [15, 18, 29]. В то же время в РФ ситуация с устойчивостью *S. pyogenes* к данной группе препаратов остается весьма благоприятной. Так, по результатам многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС-II в 2004–2005 гг. резистентность *S. pyogenes* к 14- и 15-членным макролидам не превышала 10 % (к эритромицину – 8,8 %, азитромицину – 9,6 %, кларитромицину – 4,5 %), к 16-членным макролидам она составила 0,3 % [30]. По данным С.В. Сидоренко и соавт. резистентность (общая доля резистентных и умеренно-резистентных штаммов) *S. pyogenes* к эритромицину в 2004–2007 гг. в 4 городах РФ (Москва, Санкт-Петербург, Томск и Иркутск) составила 12,7 %, в то же время к джозамицину нечувствительными были только 2,3 % БГСА [31].

Как уже упоминалось, в этиологии ВП наиболее важную роль также играют стрептококки, а именно *S. pneumoniae* [6]. Что касается российских данных о чувствительности данного возбудителя к АМП, то по результатам многоцентровых исследований была продемонстрирована высокая активность  $\beta$ -лактамов в отношении клинических штаммов данного возбудителя: в 1999–2003 гг. резистентными к пенициллину, амоксициллину, амоксициллину / клавуланату и цефтриаксону (цефотаксиму) были 9,7; 0,1; 0 и 1,8 % штаммов, в 2004–2005 гг. – соответственно 8,1; 0,3; 0,3 и 2 % штаммов. В различных регионах РФ для 14- и 15-членных макролидов (эритромицин, азитромицин, кларитромицин) эти показатели (общая доля резистентных и умеренно-резистентных штаммов) колебались от 0 до 11,7 % в 1999–2003 гг. и от 2,9 до 11,3 % в 2004–2005 гг.; 16-членные макролиды в отношении пневмококков демонстрировали несколько более высокую активность как в 1999–2003 гг., так и в 2004–2005 гг. [32].

В то же время настораживающие данные в отношении роста устойчивости стрептококков к макролидам нельзя экстраполировать на все антибактериальные препараты этой группы: для клинической практики достаточно важно, что полная перекрестная резистентность между отдельными представителями этой группы отсутствует.

Первым известным механизмом устойчивости стрептококков и многих других микроорганизмов к эритромицину стала модификация мишени дейст-

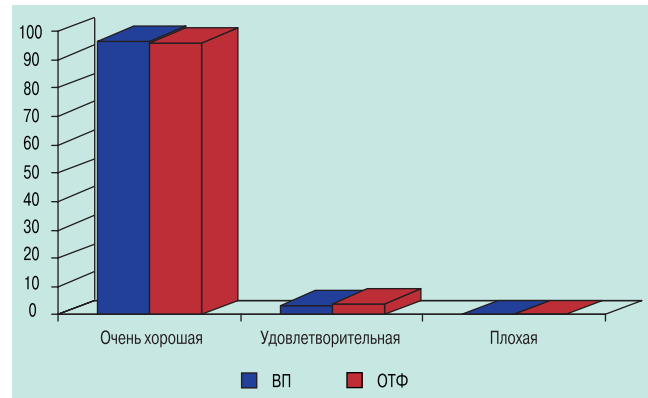


Рис. 4. Переносимость диспергируемых таблеток джозамицина при ИДП у взрослых (% от общего количества пациентов в соответствующей группе)

вия, заключающаяся в метилировании 23S-субъединицы рРНК, что снижает их способность связываться с макролидами, кетолидами и линкозамидами [33]. Однако джозамицин в сравнении с традиционными макролидами индуцирует значительно меньшую резистентность в отношении бактерий, обладающих механизмом резистентности, кодируемой *erm*-геном (*erm* – erythromycin ribosome methylation) [25].

Другой механизм резистентности стрептококков к макролидам – эффлюкс, или активное выведение из бактериальных клеток, кодируемое *mef*-геном (*mef* – macrolide efflux). В результате данного механизма с помощью специального белка-транспортера из клетки выводятся 14- и 15-членные макролиды. В свою очередь 16-членные макролиды, к которым относится джозамицин, и линкозамиды сохраняют свою активность в отношении данных возбудителей [16, 17].

Одной из существенных характеристик АМП, которую необходимо учитывать при проведении эмпирической АТ, является способность создавать высокие концентрации в определенных тканях организма, необходимые для эрадикации потенциальных возбудителей. Степень связывания джозамицина с белками сыворотки крови составляет 15 % (для эритромицина данный показатель составляет 40–90 %), поэтому он способен хорошо проникать в различные ткани и клетки организма, в т. ч. легочную ткань и миндалины; при этом его уровень превышает минимальные подавляющие концентрации для таких возбудителей, как *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *M. pneumoniae* [22, 34–36]. Помимо этого джозамицин в сравнении с эритромицином гораздо более кислотоустойчив, хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте; пища несколько замедляет скорость всасывания джозамицина, но биодоступность при этом может даже увеличиваться [22].

В современных руководствах по ведению взрослых пациентов с внебольничными ИДП макролиды занимают одну из ключевых позиций. Так, в частности, в рекомендациях Американского торакального общества, Американского общества инфекционных болезней, Центра по контролю и профилактике заболеваний США, канадских руководствах по эмпирической терапии ВП макролиды рекомендуются

в качестве препаратов выбора при проведении эмпирической терапии нетяжелой ВП [9–12]. Также предлагается использовать макролиды в качестве альтернативной терапии ОТФ, вызванного БГСА, особенно у пациентов с аллергией на  $\beta$ -лактамы АМП [5, 7, 8]. В перечисленных рекомендациях в основном фигурируют такие АМП, как эритромицин, азитромицин и кларитромицин. Однако, исходя из аспектов антибиотикорезистентности основных патогенов ВП и ОТФ, а также фармакокинетических особенностей препарата, в качестве эмпирической терапии нетяжелой ВП и ОТФ, вызванного БГСА, абсолютно оправданным в РФ является более широкое использование 16-членных макролидов, в частности джозамицина.

Результаты настоящего исследования также свидетельствуют о высокой клинической эффективности препарата при ИДП у взрослых. Так, во время финального визита у всех пациентов с ВП и ОТФ отмечалась 100 % клиническая эффективность. Эти данные согласуются с таковыми, полученными в зарубежных клинических исследованиях. В постмаркетинговых исследованиях клиническая эффективность джозамицина при тонзиллите и фарингите составила 97,7 % и 96,3 % соответственно [37]. По данным *R. Lozano et al.*, клиническая эффективность препарата при пневмонии превышала 95,0 %; в исследовании, выполненном российскими учеными во главе с *Ю.Б. Белоусовым*, клиническая эффективность джозамицина при нетяжелой ВП составила 93 % [38,39].

Помимо клинической и микробиологической эффективности одним из важных критериев выбора современного лекарственного средства является профиль безопасности. В настоящем исследовании очень хорошая переносимость диспергируемых таблеток джозамицина регистрировалась у 96 % пациентов. Необходимо напомнить, что макролиды в целом рассматриваются как одна из самых безопасных групп АМП. Чаще всего встречаются реакции со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта [40]. В то же время при сопоставлении степени негативного влияния на желудочно-кишечный тракт разных препаратов были выявлены существенные различия. Оказалось, что при применении джозамицина диспептические явления наблюдаются значительно реже, чем при использовании эритромицина [24]. Это обусловлено стимулирующим действием эритромицина на моторику желудочно-кишечного тракта, не свойственным джозамицину [41]. Также в литературе описаны редкие случаи развития холестатического гепатита при использовании "старых" макролидов (эритромицин, тролеандомицин) [42, 43]. Риск поражения печени при применении 16-членных макролидов в целом ниже, т. к. они, в отличие от 14-членных, не метаболизируются до нитрозоалкановых форм, которые могут оказывать гепатотоксическое действие [44]. В целом в клинических исследованиях НЯ были зарегистрированы всего у 4,9 % из > 27 тыс. пациентов, получавших джозамицин [37]. В настоящей работе были зарегистрированы 3 НЯ, которые характеризовались как легкие и не требовали отмены препарата.

стрированы 3 НЯ, которые характеризовались как легкие и не требовали отмены препарата.

Помимо показателей безопасности и эффективности терапии, большое значение имеет удобство приема лекарственного средства, которое влияет на приверженность проводимой терапии [45, 46]. Комплаентность к приему диспергируемых таблеток джозамицина дважды в день на протяжении 7–14 сут. составила 100 %. При этом, по результатам дополнительного анкетирования, большинство пациентов были довольны удобством приема, наличием возможности выбрать способ применения диспергируемых таблеток джозамицина — целиком или в виде раствора — и сообщили о своем желании принимать препарат в дальнейшем при назначении врачом.

## Заключение

Таким образом, результаты проведенного наблюдательного исследования свидетельствуют о том, что новая лекарственная форма джозамицина — диспергируемые таблетки — при использовании в дозировке 1 000 мг 2 раза в день в течение 7–14 дней у взрослых пациентов с ИДП характеризуется высокой эффективностью, благоприятным профилем безопасности, обеспечивает высокую комплаентность к проводимой терапии и удобство приема.

## Литература

1. National Center for health Statistics. Health, United States, 2006, with chartbook on trends in the health of Americans. Available at: [www.cdc.gov/nchs/data/abus/abus06/pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/abus/abus06/pdf).
2. Инфекции, вызываемые бета-гемолитическим стрептококком группы А: тонзиллофарингит, ревматическая лихорадка, рожа. Доступно по адресу [www.antibiotic.ru/index.php?article=828](http://www.antibiotic.ru/index.php?article=828).
3. *Pichichero M.E.* Group A streptococcal tonsillopharyngitis: cost-effective diagnosis and treatment. *Ann. Emerg. Med.* 1995; 25: 390–403.
4. *Bisno A.L., Gerber M.A., Gwantley J.M. et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35: 113–125.
5. *Каманин Е.И., Стецюк О.У.* Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. В кн.: Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ; 2007. 248–257.
6. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Рачина С.А.* Инфекции нижних дыхательных путей. В кн.: Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ; 2007. 258–266.
7. *Bisno A.L., Gerber M.A., Gwaltney J.M. et al.* Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. *Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis.* 1997; 25: 574–583.
8. *Bisno A.L.* Acute pharyngitis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (3): 205–211.
9. *Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. et al.* American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1730–1754.



10. Mandell L.A., Bartlett J.G., Dowell S.F. et al. Infectious Diseases Society of America. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin. Infect. Dis. 2003; 37: 1405–1433.
11. Heffelfinger J.D., Dowell S.F., Jorgensen J.H. et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae Working Group. Arch. Intern. Med. 2000; 160: 1399–1408.
12. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F. et al., for the Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 383–421.
13. Klugman K., Moser W. MIC-testing of 40 multi-resistant (erythromycin and penicillin) strains of Streptococcus pneumoniae and 40 erythromycin-resistant Streptococcus pyogenes isolates against 6 different macrolides. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon; 1996: abstr. 3.01.
14. Klugman K.P., Capper T., Widdowson C.A. et al. Increased activity of 16-membered lactone ring macrolides against erythromycin-resistant Streptococcus pyogenes and Streptococcus pneumoniae: characterization of South African isolates. J. Antimicrob. Chemother. 1998; 42 (6): 729–734.
15. Sauer mann R., Gattringer R., Graninger W. et al. Phenotypes of macrolides resistance of group A streptococci isolated from outpatients in Bavaria and susceptibility to 16 antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. 2003; 51: 53–57.
16. Giovanetti E., Brenciani A., Burioni R., Varaldo P.E. A novel efflux system in inducibly erythromycin-resistant strains of Streptococcus pyogenes. Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46: 3750–3755.
17. Nikaido H., Zgurskaya H.I. Antibiotic efflux mechanisms. Curr. Opin. Inf. Dis. 1999; 12: 529–536.
18. Buxbaum A., Forsthuber S., Graninger W., Georgopoulos A. on behalf of The Austrian Bacterial Surveillance Network. Serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae in Austria. J. Antimicrob. Chemother. 2004; 54: 247–250.
19. Tait-Kamradt A., Davies T., Appelbaum P.C. et al. Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of Streptococcus pneumoniae from Eastern Europe and North America. Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44 (12): 3395–3401.
20. Suzaki K., Miyaji T., Niitu Y. Susceptibility of Mycoplasma pneumoniae isolates to josamycin. Jpn. J. Antibiot. 1982; 35 (2): 318–324.
21. Bornstein R., Roudier C., Fleurette J. Determination of the activity on Legionella of eight macrolides and related agents by comparative testing on three media. J. Antimicrob. Chemother. 1985; 15 (1): 17–22.
22. 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. Pharmacokin. 1989; 16: 193–214.
23. Fraschini F. Clinical efficacy and tolerance of two new macrolides, clarithromycin and josamycin, in the treatment of patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. J. Int. Med. Res. 1990; 18: 171–176.
24. Sefton A.M., Maskell J.P., Kerawala C. et al. Comparative efficacy and tolerance of erythromycin and josamycin in the prevention of bacteraemia following dental extraction. J. Antimicrob. Chemother. 1990; 25: 975–984.
25. Страчунский Л.С., Козлова С.Н. (ред.). Джозамицин. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич; 1998. 229–236.
26. Straneo G., Scarpazza G. Efficacy and safety of clarithromycin versus josamycin, in the treatment of hospitalized patients with bacterial pneumonia. J. Int. Med. Res. 1990; 18: 164–170.
27. Eriksson B.K.G., Andersson J., Holm S.E., Norgren M. Epidemiological and clinical aspects of invasive group A streptococcal infections and the streptococcal shock syndrome. Clin. Infect. Dis. 1998; 27: 1428–1436.
28. Jenkins S.G., Brown S.D., Farrell D.J. Trends in antibacterial resistance among Streptococcus pneumoniae isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1–4. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2008; 7: 1.
29. Bergman M., Huikko S., Huovinen P. et al. Macrolide and azithromycin use are linked to increased macrolide resistance in Streptococcus pneumoniae. Antimicrob. Agents Chemother. 2006; 50 (11): 3646–3650.
30. Kozlov R., Sivaja O. Antimicrobial resistance of S. pyogenes in Russia: results of prospective multicenter study PEHASus. In: Proceedings of the 17th ECCMID; Munich, Germany, March 31–April 3, 2007. Munich; 2007: abstr. P757.
31. Сидоренко С.В., Грудина С.А., Филимонова О.Ю. и др. Резистентность к макролидам и линкозамидам среди Streptococcus pneumoniae и Streptococcus pyogenes в Российской Федерации. Клини. фармакол. и тер. 2008; 17 (2): 1–4.
32. Решедько Г.К., Козлов П.С. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России. В кн.: Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ; 2007. 32–46.
33. Leclercq R., Courvalin P. Resistance to macrolides, azalides, and streptogramins. In: Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F., eds. New Macrolides, azalides, and streptogramins in clinical practice. New York etc.; 1995. 31–40.
34. Wildfeuer A., Laufen H., Rider K. Activity of Josamycin in human tissue and neutrophils. In: Proceedings of 14th ICC. Kyoto; 1985.
35. Wildfeuer A., Laufen H., Muller-Wening D. et al. The effect of antibiotics on the intracellular survival of bacteria in human phagocytic cells. Arznei.-Forsch. / Drug Res. 1987; 37: 1367–1370.
36. Wildfeuer A., Bockmeyer M. Penetration of Josamycin into the sinus mucosa after oral treatment of patients with chronic maxillary sinusitis. In: Proceedings of 15th ICC. Istanbul; 1987.
37. Osono T. Efficacy rates and side effects in Josamycin treatment. Post-marketing surveillance of 27090 cases covering 1971–1978. Basis information Josalid; 1979.
38. Lozano R., Balaguer A. Josamycin in the treatment of broncho-pulmonary infections. Clin. Ther. 1991; 13 (2): 281–288.
39. Белоусов Ю.Б., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии: результаты многоцентрового клинического исследования. Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2007; 9 (1): 48–56.
40. Рачина С.А., Судилова Н.Н. Группа макролидов. В кн.: Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н.

- (ред.). Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 101–106.
41. *Zara G., Qin X.Y., Pilot M.A. et al.* Response of the human gastrointestinal tract to erythromycin. *J. Gastrointest Motil.* 1991; 3: 26–31.
42. *Steigbigel N.H.* Macrolides and clindamycin. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. *Principles and practice of infectious diseases.* 4<sup>th</sup> ed. New York etc.; 1995: 334–346.
43. *Guay D.R.P.* Macrolide antibiotics in pediatric infectious diseases. *Drugs* 1996; 51: 515–536.
44. *Descotes J.* Chemical structures and safety of spiramycin. *Drug Invest.* 1993; 6 (1): 43–48.
45. *Kardas P.* Patient non-compliance as a cause of treatment failure. *Pol. Merkur. Lek.* 2000; 9: 732–735.
46. *Kardas P.* Non-compliance-some myths, some facts. *Cas. Lek. Cesk.* 2004; 143: 556–559.

**Информация об авторах**

Карагодина Юлия Яковлевна – главный врач городской поликлиники № 210; тел.: (495) 344-65-68

Захарова Наталья Константиновна – зав. пульмонологическим отделением ФГУ "9-й лечебно-диагностический центр Министерства обороны Российской Федерации"; тел.: (495) 693-09-29

Холод Ольга Леонидовна – врач-пульмонолог ГКБ № 31; тел.: (495) 432-96-53

Мичурина Светлана Валерьевна – врач-пульмонолог ГКБ № 63; тел.: (495) 684-71-66

Поступила 28.09.09  
© Коллектив авторов, 2009  
**УДК 616.2-022-085.33**

На обложке изображена икона конца XV века "Положение во гроб"

Адрес редакции:  
105077, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32/61, корп. 4, этаж 6,  
информационно-издательский отдел НИИ пульмонологии Росздрава.  
Тел./факс: (495) 465-48-77, тел.: (495) 744-72-98.  
Сайт: [www.pulmonology.ru](http://www.pulmonology.ru) E-mail: [pulmo@pulmonology.ru](mailto:pulmo@pulmonology.ru)

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.1990 г.  
Журнал "Пульмонология" включен в каталог  
"Ulrich's International Periodicals Directory"  
и в список научных журналов ВАК.

Заказ № 44. Тираж 10 000 экз. Отпечатано в ООО "Столичная типография".



НАСЛАЖДАЯСЬ  
ЗДОРОВЬЕМ



# Вильпрафен® Солютаб

джозамицин



На правах рекламы

Рег. Уд.: ЛС-001632

- Препарат выбора при инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов «атипичной» этиологии и аллергии на антибиотики пенициллинового ряда
- Действует на значительную часть штаммов стрептококков, резистентных к 14- и 15- членным макролидам (в т. ч. азитромицину и кларитромицину)<sup>1, 2, 3</sup>
- Вызывает минимальное число нежелательных реакций (<5%), так как не оказывает стимулирующего влияния на моторику ЖКТ, неактивен в отношении энтеробактерий и анаэробов кишечника<sup>4</sup>
- Разрешен к применению во время беременности

1. Sautmann R., et al., J Antimicrob Chemother. 2003; 51: 53–57.

2. Jebelean C., et al., ISMAS K/06, 2002; Bologna.

3. Сидоренко С. В., и соавт. Клиническая фармакология и терапия 2008; 17(2): 1–4.

4. Моисеев С. В. Клиническая фармакология и терапия 2005; 14 (4): 66–70.