Эффективность джозамицина при острых респираторных инфекциях у детей

Т.В.Спичак
Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Респираторные инфекции относятся к числу наиболее распространенных заболеваний детского возраста и являются поводом частого обращения за медицинской помощью.

В этиологической структуре респираторных инфекций представлены как разнообразные вирусы, так и бактериальные возбудители, которые определяют показания для назначения системных антимикробных препаратов у детей [1].

Основные бактериальные возбудители инфекций дыхательных путей: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae, Streptococcus pyogenes, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus*, а также атипичные возбудители (*Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Legionella pneumophila*).

Большинство указанных бактериальных патогенов чувствительны к макролидам и к аминопенициллинам, однако последние не действуют на атипичных возбудителей. При выборе эмпирической антибактериальной терапии, принятой повсеместно в амбулаторной практике, необходимо руководствоваться не только данными о спектре возбудителей, но также региональными/локальными данными об уровне их антибиотикорезистентности и доказанной в контролируемых исследованиях клинической эффективности выбранного препарата [2].

В определенных ситуациях, в том числе при лечении детей с аллергическими реакциями на пенициллиновый ряд препаратов, при подозрении на атипичные инфекции назначение препаратов из группы макролидов оказывается предпочтительным.

Среди препаратов данной группы особый интерес привлекает 16-членный природный макролид джозамицин, который имеет высокую активность в отношении *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* (в том числе ряда штаммов, устойчивых к эритро-, кларитро-, рокситро- и азитромицину), а также атипичных микроорганизмов и характеризуется стабильной биодоступностью при пероральном приеме, не зависящей от приема пищи. По сравнению с 14-членными макролидами (эритромицином, кларитромицином и др.) джозамицин отличают низкая частота лекарственных взаимодействий, лучший профиль безопасности, а также низкий уровень приобретенной резистентности [3, 4]. Все это позволяет рассматривать данный препарат как один из наиболее перспективных для лечения респираторных бактериальных инфекций.

Джозамицин, выпускаемый в форме диспергируемых таблеток (Вильпрафен® Солютаб), обеспечивает выбор удобного способа приема данного препарата у детей, в том числе в виде суспензии.

С целью изучения клинической эффективности и переносимости препарата Вильпрафен® Солютаб у детей с нетяжелыми внебольничными инфекциями дыхательных путей (внебольничная пневмония, острый тонзиллофарингит, острый бронхит) проведено открытое несравнительное наблюдательное исследование.

Объем и методы исследования

В исследовании принял участие 51 ребенок в возрасте от 3 лет 8 мес до 17 лет 7 мес: 30 мальчиков и 21 девочка, наблюдавшиеся в поликлиниках Москвы и Московской области.

Показаниями для назначения Вильпрафена® Солютаб служили:

- тонзиллофарингит (ангина) с высокой вероятностью стрептококковой этиологии – 7 детей;
- острый бронхит, при котором кашель и физикальные изменения в легких, характерные для инфекции нижних дыхательных путей, сохранялись более 10–14 дней, несмотря на симптоматическое лечение, – 35 больных;
- внебольничная пневмония (нетяжелое течение) – 9 детей.

Данные о возрастно-половом составе больных представлены в табл. 1.

Среди сопутствующих заболеваний лидировали болезни гепатобилиарной и сердечно-сосудистой систем (преимущественно малые аномалии развития сердца), выявленные соответственно у 37,5 и 39,6% детей, реже встречались поражения других органов и систем, а также очаги острой или хронической инфекции (хронический тонзиллит, аденоидит, гайморит, инфекция мочевыделительной системы).

Диагностика острого тонзиллофарингита предположительно стрептококковой этиологии осуществлялась на основании клинических симптомов (признаков), включенных в шкалу Сентора как наиболее характерных для стрептококкового тонзиллофарингита. Данная шкала чаще используется в модификации МакАйзека, учитывающей возраст больного (табл. 2) [5]. Чем выше сумма баллов, тем вероятнее выделение β-гемолитического стрептококка группы А.

В исследование включались лишь дети с оценкой 4 и более баллов, у которых наиболее вероятным возбудителем являлся *S. pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А) и которым показано эмпирическое назначение антибиотиков.

Диагноз внебольничной пневмонии устанавливался на основании клинических признаков (синдром дыхательных расстройств, синдром токсикоза, локальные физи-

Таблица 1. Возрастно-половой состав больных с инфекциями дыхательных путей

Диагноз	Число больных	Возраст (в годах)			Пол	
		минимальный	максимальный	средний (Mean±Std)	мальчики	девочки
Тонзиллофарингит	7	7,6	17,7	13,2±3,5	4	3
Бронхит	35	3,8	16,5	10,7±3,4	19	16
Внебольничная пневмония	9	4,2	17,7	12,6±4,8	6	3

Таблица 2. Шкала клинических симптомов острого тонзиллофарингита Сентора в модификации МакАйзека

Симптом/признак	Баллы
Температура тела >38°С	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и/или болезненность подчелюстных лимфоузлов	1
Отек, гиперемия миндалин	1
Возраст:	
3–14 лет	1
15 лет и старше	0

кальные изменения в легких в виде укорочения перкуторного звука и/или влажных мелкопузырчатых хрипов) и во всех случаях подтверждался наличием инфильтративных изменений в легочной ткани при рентгенографии [6, 7].

В исследование не включались дети с аллергическими реакциями на макролиды или джозамицин в анамнезе, тяжелыми заболеваниями печени и почек, тяжелым течением заболевания и/или наличием других факторов, определяющих целесообразность парентерального введения антимикробных или одновременного назначения других системных препаратов и/или более продолжительной антибактериальной терапии, а также дети, находившиеся в стационаре (по любому поводу) в предшествующие 14 дней или получавшие в течение последнего месяца системную антибактериальную терапию.

Вильпрафен® Солютаб назначался внутрь в дозе 500 мг (1/2 таблетки) детям до 14 лет с массой тела 20–40 кг и в дозе 1000 мг (1 таблетка) детям старше 14 лет с массой тела более 40 кг 2 раза в день в течение 7–14 дней.

Обследование больных включало методы, принятые в рутинной клинической практике: сбор анамнеза, оценку клинических симптомов и признаков инфекции дыхательных путей, физикальное обследование, исследование основных показателей жизнедеятельности (включая частоту дыхания, температуру тела), клинический анализ крови, по показаниям – биохимический анализ крови, – осуществляемые в динамике наблюдения (до начала терапии, на 2–4-й день антибактериальной терапии и в течение 1–3 дней после ее окончания).

Помимо этого при подозрении на пневмонию проводилась рентгенография органов грудной клетки, а у детей с тонзиллофарингитом для культурального исследования по решению врача – взятие мазка с поверхности миндалин и/или слизистой оболочки задней стенки глотки.

Результаты

В группе больных с тонзиллофарингитом 3 из 7 детей в течение последних 3 мес болели острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), ринофарингитом и фарингитом соответственно, и 1 ребенок лечился амоксициллином/клавуланатом.

Лечение Вильпрафеном® Солютаб было начато на 3–8-й (в среднем на 5-й) день от начала болезни. До его назначения дети с фебрильной температурой получали анальгетики и жаропонижающие препараты, противовирусные средства. Сопутствующая терапия также включала местные противовоспалительные средства, антигистаминные препараты и поливитамины.

До начала лечения в клинической картине у детей с тонзиллофарингитом (табл. 3) преобладали жалобы на боль в горле, отмеченную у всех 7 детей, сочетавшуюся у 6 из 7 с отеком миндалин, у 5 из 7 – с увеличением и болезненностью подчелюстных лимфатических узлов и у 2 из 7 – с выраженной гиперемией и зернистостью задней стенки глотки. Повышение температуры тела до фебрильной (от 38,2 до 38,9°С) отмечено у 4, а признаки интоксикации – у 3 из 7 больных. Редкими были жалобы на кашель, имевшийся лишь у 1 ребенка, и на слабость.

Бактериологическое исследование мазка из зева выполнялось у 6 детей, из них в 5 случаях был выявлен пиогенный стрептококк.

В клиническом анализе крови признаки воспалительной реакции в виде лейкоцитоза и/или нейтрофилеза отмечены у 6 из 7 больных.

В течение последующих 2–4 дней на фоне лечения Вильпрафеном® Солютаб боль в горле исчезла у 1 ребенка, уменьшилась – у 5 и лишь у 1 сохранялась при глотании. Также у всех больных отмечено уменьшение отека миндалин, изменений со стороны слизистой задней стенки глотки и подчелюстных лимфатических узлов. Температурная реакция с тенденцией к снижению сохранялась лишь у 1 ребенка и нормализовалась у остальных. Признаки интоксикации перестали определяться у 2 и существенно уменьшились у 1 больного.

По окончании курса лечения, составившего в среднем 10,25±0,5 дня (от 10 до 11), была констатирована полная обратная динамика всех отмеченных клинических признаков, нормализация или положительная динамика изменений в общем анализе крови.

Среди больных из группы бронхита в течение 3 мес, предшествовавших началу лечения Вильпрафеном® Солютаб, каждый 4-й ребенок (8 из 35) перенес какую-либо респираторно-вирусную инфекцию: ОРВИ – 5 детей, грипп – 1, ларингит – 1 и ринофарингит – 1, и лишь 1 из

Таблица 3. Динамика клинических симптомов тонзиллофарингита у детей на фоне лечения диспергируемыми таблетками джозамицина

Симптомы (признаки)	До начала лечения (n=7)	На 2–4-й день лечения (n=7)			Через 1–3 дня после отмены лечения (n=7)		
		нет	уменьшение	без перемен	нет	уменьшение	без перемен
Температура:							
субфебрильная	1	3	1	–	4	–	–
фебрильная	3						
Боль в горле (в том числе при глотании)	7	1	5	1	7	–	–
Отек миндалин	6	–	6	–	6	–	–
Увеличение и болезненность подчелюстных лимфоузлов	5	–	5	–	5	–	–
Гиперемия и зернистость задней стенки глотки	2	–	2	–	2	–	–
Интоксикация	3	2	1	–	3	–	–
Кашель	1	1	–	–	1	–	–
Слабость	1	1	–	–	1	–	–

35 получал в эти сроки антибактериальную терапию амоксициллином.

Детям с бронхитом лечение Вильпрафеном® Солютаб было назначено в среднем на 8,5±7,3 дня болезни. У 1 больного течение основного заболевания осложнилось острым гайморитом.

Практически все дети (34 из 35) как до начала лечения Вильпрафеном® Солютаб, так и на фоне его приема получали сопутствующую терапию муколитическими (34 из 35), реже – бронхолитическими (7 из 34), противовирусными (9 из 34), антигистаминными (19 из 34), противовоспалительными (7 из 34), жаропонижающими (7 из 34) и другими симптоматическими препаратами.

До начала лечения Вильпрафеном® Солютаб (табл. 4) у всех детей с бронхитом был кашель, который у большинства (29 из 35) носил выраженный, причем у 7 детей – резко выраженный характер, приведший к появлению у 2 пациентов боли в грудной клетке. Кашель чаще был сухим или малопродуктивным, сопровождался отхождением у 2 детей вязкой, трудноотделяемой мокроты и у 2 – обильной мокроты.

У каждого 3-го (10 из 35) ребенка зарегистрирована одышка: у 2 больных с развитием легкой дыхательной недостаточности (0–I стадия) и у 2 – с признаками бронхиальной обструкции. При этом выполненная у 6 из 10 детей с одышкой рентгенография легких позволила исключить пневмонию.

Физикальные изменения в легких проявлялись в виде жесткого (4 ребенка) или затрудненного (2) дыхания, рассеянных сухих (7) и/или разнокалиберных влажных (4) хрипов.

Отмеченные клинические симптомы менее чем у 1/2 больных сопровождались температурной реакцией (фебрильной – у 13 или субфебрильной – у 1) с колебаниями от 36,6 до 39,2°С, с развитием признаков интоксикации и слабости. Катаральные явления были редкими и проявлялись гиперемией зева и/или заложенностью носа у 4 и ринитом – у 8 детей.

Воспалительную картину крови имели 12 больных: лейкоцитоз до 12×10^9/л и/или нейтрофилез.

Через 2–4 дня лечения Вильпрафеном® Солютаб у 8 из 14 детей температура нормализовалась, а у остальных 6 – снизилась. Кашель у большинства больных уменьшился (31 из 35), практически не изменился у 3 детей, а у 1 ребенка усилился. Одышка в 3 случаях исчезла и в 7 – уменьшилась. Явления бронхоспазма сохранялись у 1 из 2 больных.

Физикальная картина в легких изменилась незначительно. Жесткое дыхание сохранялось, положительная динамика отмечена лишь у 1 из 4 детей. Сухие хрипы, имевшиеся исходно у 7 больных, перестали выслушиваться у 2 и еще у 3 уменьшились в количестве, но у 2 продолжали выслушиваться и появились у 1 ребенка. Влажные хрипы сохранялись, лишь уменьшившись в количестве у 2 из 4 больных.

К этому сроку исчезла (4 пациента) или уменьшилась (10) интоксикация и слабость (5 и 8 детей соответственно), уменьшились катаральные явления.

К концу курса лечения, составившего в среднем 8,4±1,6 дня (от 7 до 11), практически все клинические симптомы исчезли за исключением сохранявшегося у 2 детей незначительного кашля с небольшим количеством мокроты у 1 из них, а также жесткого дыхания у 3. В клиническом анализе крови у всех больных показатели нормализовались.

В группе детей с внебольничной пневмонией в последние 3 мес лишь 2 из 9 больных имели ОРВИ или острый ринофарингит. При этом никто из детей не получал в этот период системной антибактериальной терапии.

Лечение Вильпрафеном® Солютаб было назначено после рентгенологического подтверждения диагноза в среднем на 8,4±3,8 дня болезни. По данным исследования, у 5 из 9 детей была диагностирована левосторонняя нижнедолевая, у остальных 4 – правосторонняя нижнедолевая пневмония.

Помимо Вильпрафена® Солютаб все больные получали сопутствующую терапию: муколитики (6 из 9), бронхолитики (4 из 9), противовирусные, антигистаминные (3 из 9), противовоспалительные (1), жаропонижающие (6 из 9) и другие симптоматические препараты.

Таблица 4. Динамика клинических симптомов бронхита у детей на фоне лечения диспергируемыми таблетками джозамицина

Симптомы (признаки)	До начала лечения (n=35)	На 2–4-й день лечения (n=35)					Через 1–3 дня после отмены лечения (n=35)	
		нет	уменьшение	нарастание	появление	без перемен	нет	уменьшение
Температура	14	8	6	–	–	–	14	–
Кашель	35	–	31	1	–	3	33	2
Мокрота	4	–	3	1	–	–	3	1
Одышка	10	3	7	–	–	–	10	–
Жесткое дыхание	4	–	1	–	–	3	1	3
Затрудненное дыхание (бронхоспазм)	2	1	–	–	–	1	2	–
Хрипы:								
сухие	7	2	3	–	1	2		
влажные	4	–	2	–	–	2	4	–
Интоксикация	14	4	10	–	–	–	14	–
Слабость	13	5	8	–	–	–	13	–
Катаральные явления:								
гиперемия зева	4	1	3	–	–	–	4	–
заложенность носа	3	–	3	–	–	1	4	–
ринит	8	1	7	–	–	–	8	–

К моменту назначения Вильпрафена® Солютаб клиническая картина характеризовалась наличием у 7 больных кашля от умеренного до сильного с отхождением у 1 ребенка обильной мокроты, одышки и боли в грудной клетке (3 пациента), отчетливых локальных физикальных изменений в легких у 4 из 9 больных в виде укорочения перкуторного звука (1), ослабленного дыхания (1), мелкопузырчатых влажных хрипов (1), жесткого дыхания и односторонних влажных хрипов (1).

Почти все дети (8 из 9) имели подъем температуры, достигавшей в 1/2 случаев фебрильных значений. У 3 больных отмечена интоксикация, сочетавшаяся у 2 с выраженной слабостью и снижением аппетита. Катаральные явления в виде насморка (2 из 9 больных) и/или гиперемии зева и боли в горле (1) были редкими.

Признаки воспалительной реакции в клиническом анализе крови – лейкоцитоз выше 10×10^9/л и/или нейтрофилез – имели 6 больных.

Спустя 2–4 дня на фоне лечения Вильпрафеном® Солютаб у большинства детей отмечено улучшение состояния с уменьшением выраженности практически всех указанных симптомов за исключением сохранявшейся у 1 ребенка локальной симптоматики в легких и жесткого дыхания – у другого.

После окончания курса лечения, составившего в среднем 12,8±2,5 дня (от 8 до 14), состояние больных полностью нормализовалось, остаточные рентгенологические изменения в виде незначительной инфильтрации или усиления легочного рисунка сохранялись лишь у 1 и 2 детей соответственно. Показатели общего анализа крови при контрольном исследовании также нормализовались у 8 из 9 пациентов.

Все дети с тонзиллофарингитом, пневмонией и большинство больных с бронхитом хорошо переносили лечение Вильпрафеном® Солютаб. Лишь у 2 (3,9% от общего числа) детей с бронхитом во время лечения отмечены нежелательные явления: в одном случае – запор, в другом – легкая тошнота, причем появление последней не имело четкой временной связи с приемом препарата. Указанные нежелательные явления не были серьезными и не потребовали отмены препарата.

Лишь в 2 случаях переносимость препарата была удовлетворительной, в остальных 49 – очень хорошей. Во время его приема детьми была достигнута полная комплаентность. Возможность использования джозамицина в виде суспензии оказалась особенно полезной при боли в горле у пациентов с тонзиллофарингитом, а также при лечении дошкольников. Значимых изменений в биохимическом анализе крови не наблюдалось.

Результатом лечения Вильпрафеном® Солютаб явилось полное выздоровление всех больных с тонзиллофарингитом, 30 из 35 детей – бронхитом и 8 из 9 – пневмонией. У остальных детей (5 больных с бронхитом и 1 – с пневмонией) к концу курса лечения наблюдалось значительное улучшение, смены или продолжения антибактериальной терапии не потребовалось.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности новой лекарственной формы джозамицина – диспергируемых таблеток (Вильпрафен® Солютаб) при лечении острых инфекций дыхательных путей у детей в амбулаторной практике и благоприятном профиле безопасности препарата.

Литература

1. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Практические рекомендации. Под ред. А.А.Баранова, Л.С.Страчунского: Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007; 9 (3): 200–10.

2. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007.

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

4. 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 тер. 2008; 17 (2): 1–4.

5. McIsaac WJ et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. JAMA 2004; 291: 1587–95.

6. BTS Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in childhood. Thorax 2002; 57: i1–i24.

7. Практическая пульмонология детского возраста. Справочник, 3-е изд. Под. ред. В.К.Таточенко. М., 2006.

*