

УДК 616-053.2: 615.33

ПРИМЕНЕНИЕ ДЖОЗАМИЦИНА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.Г. Майданник

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Применение джозамицина в педиатрической практике

Майданник В.Г.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

В статье изложены современные аспекты применения джозамицина в педиатрической практике. Представлен антимикробный спектр и чувствительность основных возбудителей инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов к джозамицину. Его фармакокинетические особенности, эффективность при различных заболеваниях у детей, а также переносимость и безопасность применения в детском возрасте. Обсуждаются преимущества использования у детей лекарственной формы джозамицина Солютаб – Вильпрафен Солютаб.

Ключевые слова: дети, инфекции дыхательных путей, пневмония, макролиды, джозамицин.

The use of josamycin in pediatrics

Maidannyk V.G.

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

The authors presented the modern aspects of Josamycin in children. Presented antimicrobial spectrum and sensitivity key respiratory and ENT pathogens to Josamycin. Besides the pharmacokinetic characteristics were shown efficiency in a variety diseases in children, tolerability and safety of Josamycin in children. Were discussed the benefits of using the formulation Josamycin Solutab - Wilprafen Solutab in children.

Keywords: children, infections of respiratory tract, pneumonia, macrolides, josamycin.

Адрес для корреспонденции:

Майданник Виталий Григорьевич – акад.НАМН Украины, проф., зав.кафедрой педиатрии №4

Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца; maidannyk@gmail.com

Сравнительная антибактериальная активность джозамицина и эритромицина [5]

| Микроорганизм | Антибиотик | МПК (мг/л) | | |
|--|-------------|-------------|-------|-------|
| | | Диапазон | 50% | 90% |
| <i>S. aureus</i> | Джозамицин | 0,25-8 | 1 | 2 |
| | Эритромицин | 0,13-4 | 0,25 | 1 |
| <i>S. pyogenes</i> | Джозамицин | 0,13-0,25 | 0,25 | 0,25 |
| | Эритромицин | 0,03-0,06 | 0,03 | 0,06 |
| <i>S. pyogenes</i> (резистентный к эритромицину) | Джозамицин | <0,06 | <0,06 | <0,06 |
| | Эритромицин | 2-8 | 4 | 8 |
| <i>S. pneumoniae</i> | Джозамицин | 0,13-0,25 | 0,25 | 0,25 |
| | Эритромицин | 0,03-0,5 | 0,06 | 0,06 |
| <i>S. pneumoniae</i> (полирезистентные штаммы) | Джозамицин | 0,12-4 | 0,5 | 2 |
| | Эритромицин | 4->64 | 8 | >64 |
| <i>Listeria spp.</i> | Джозамицин | 0,5-2 | 1 | 1 |
| | Эритромицин | 0,13-0,25 | 0,13 | 0,25 |
| <i>C. diphtheriae</i> | Джозамицин | 0,06-0,25 | 0,13 | 0,25 |
| | Эритромицин | 0,008-0,016 | 0,008 | 0,016 |
| <i>B. pertussis</i> | Джозамицин | 0,03-0,25 | 0,03 | 0,25 |
| | Эритромицин | 0,008-0,06 | 0,008 | 0,03 |
| <i>H. influenzae</i> | Джозамицин | 8-16 | 8 | 16 |
| | Эритромицин | 2-4 | 2 | 4 |
| <i>M. catarrhalis</i> | Джозамицин | 0,13-1 | 0,5 | 1 |
| | Эритромицин | 0,03-0,25 | 0,13 | 0,13 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> | Джозамицин | 0,06-1 | 0,25 | 1 |
| | Эритромицин | 0,03-0,25 | 0,03 | 0,25 |

В настоящее время довольно большое разнообразие эффективных противомикробных препаратов нередко ставит перед педиатром проблему выбора оптимального режима лечения детей с различными бронхолегочными заболеваниями. Макролиды остаются в таких случаях наиболее применяемыми антибиотиками в педиатрической практике [1,2]. Сегодня на смену эритромицину, характеризующемуся высокой активностью в отношении грамположительных кокков приходят препараты нового поколения, обладающие наряду с бактерицидной активностью более широким спектром и длительностью действия и реже вызывающие нежелательные реакции [3]. Они 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.

Джозамицин был разработан фармацевтической компанией Yamanouchi (Япония) и представлен на рынке Украины компанией «Астеллас» (Astellas Pharma Inc.) в форме Солютаб – Вильпрафен Солютаб, очень удобной для использования в детском возрасте.

Джозамицин является природным 16-членным макролидом, который продуцируется грибом *Streptomyces narvonensis* var. *josamyceticus*.

Механизм действия и противомикробная активность.

Механизм действия джозамицина, как и других макролидов, связан с нарушением синтеза белка в клетках чувствительных микроорганизмов вследствие обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосом [3].

По спектру действия и уровню активности *in vitro* джозамицин близок к другим макролидам [4]. В частности, джозамицин не имеет существенных отличий от эритромицина, но величина его МПК для большинства чувствительных микроорганизмов в 2-4 раза выше, чем у эритромицина (табл. 1).

Джозамицин активен против стафилококков, стрептококков, листерий, коринебактерий. Он является самым активным среди макролидов против полирезистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae* и резистентных к эритромицину штаммов *Streptococcus pyogenes* [6]. Установлено также, что джозамицин активен против некоторых эритромицин-устойчивых штаммов *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков [7]. В то же время отмечено быстрое развитие резистентности к джозамицину у оральных стрептококков (*S. sanguis*, *S. mitis*) при попытке использования препарата для профилактики бактериального эндокардита [8].

К джозамицину чувствительны *B. pertussis*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, легионеллы, хеликобактер. Как и другие макролиды, он не действует на грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.*

По действию на *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* джозамицин не имеет существенных отличий от эритромицина.

Антибиотик проявляет умеренную активность против *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *P. coccus* и *Bacteroides spp.* [9].

Препарат оказывает преимущественно бактериостатическое действие, однако в отношении высокочувствительных возбудителей, при его высокой концентрации и при низкой микробной плотности, возможен бактерицидный эффект [Sauermann et al., 2003].

Накапливаясь в нейтрофилах, джозамицин влияет на некоторые функции этих клеток. Под действием препарата усиливается окислительный "взрыв", фагоцитоз и киллинг. Выявлен выраженный синергизм антибиотика с бактерицидной активностью пероксидазных систем нейтрофилов [10].

Уровень устойчивости возбудителей к макролидам значительно варьирует во всем мире и зависит от частоты клинического использования этих препаратов, вида возбудителя, преобладания тех или иных механизмов резистентности. Так, в связи с тем, что к джозамицину, поскольку он является 16-членным макролидом, труднее развивается резистентность по MLS-типу, он может действовать на некоторые патогены, выработавшие устойчивость к эритромицину.

Одним из наиболее значимых механизмов устойчивости к макролидам, характерным для *Streptococcus pneumoniae*, является модификация мишени вследствие метилирования аденина в 23S рРНК 50S-субъединицы рибосомы. При этом происходят структурные изменения в рибосомальных 50S-

субъединицах под действием фермента метилазы эритромицинрезистентности [11]. В результате нарушается способность макролидов связываться с рибосомами и блокируется их антибактериальное действие. Этот тип резистентности получил название MLS-типа, поскольку он может лежать в основе устойчивости микрофлоры не только к макролидам, но и к таким антибиотикам, как линкосамиды и стрептограмин. Данные препараты объединены в MLS-антимикробную группу (M-макролид, L-линкозамид, S-стрептограмин).

Ферменты, осуществляющие метилирование рРНК, кодируются группой родственных генов (*erm*). У стрептококков чаще всего встречаются *erm(A)* и *erm(B)* гены, локализованные на хромосомах в составе транспозонов [11].

Экспрессия генов резистентности, обуславливающих модификацию рибосом, может быть природной (конститутивной) и приобретенной (индуцибельной). Резистентность данного типа может быть как природной (конститутивной), так и приобретенной (индуцибельной). Индукторами резистентности, усиливающими синтез метилаз, являются 14-членные макролиды, особенно эритромицин и олеандомицин. Она характерна для некоторых штаммов стрептококка группы А, золотистого стафилококка, микоплазм, листерий, кампилобактеров и других микроорганизмов. Индуцибельно резистентные штаммы устойчивы к макролидам индукторам (14- и 15-членным), но сохраняют чувствительность к неиндуцирующим 16-членным макролидам, включая джозамицин, а также к линкозамидам [12,13], поскольку резистентность по MLS-типу не вырабатывается к 16-членным макролидам (спирамицин, джозамицин), так как они не являются индукторами метилаз [11].

Другой распространенный механизм устойчивости к макролидам связан с активным выведением антибиотика из микробной клетки (эффлюксом). Он проявляется только в отношении 14- и 15-членных макролидов, поэтому чувствительность к 16-членным макролидам, линкозамидам и стрептограмину сохраняется [14,15]. Активное выведение макролидов осуществляется транспортными системами, представляющими собой крупные белки с 12-ю трансмембранными доменами. Указанные белки кодируются группой близкородственных генов (*mef*), которые локализуются на различных генетических элементах и опосредуют несколько различных уровней резистентности. В последние годы замечено возрастание количества вариантов *mef* генов [11].

Среди механизмов формирования резистентности важное значение имеет бактериальная инактивация макролидов. Она осуществляется посредством ферментативного расщепления лактонного кольца эстеразами (например, эритромицинэстеразой) или фосфотранс-

феразами (макролид 2'-фосфотрансферазой), которые могут вырабатываться золотистым стафилококком и грамотрицательными бактериями семейства *Enterobacteriaceae*. К редким механизмам устойчивости относятся также мутации в генах рРНК и генах рибосомальных белков [11].

Хотя существуют другие, более редкие, механизмы резистентности к макролидам, можно с определенной уверенностью утверждать, что, благодаря особенностям химической структуры, джозамицин сохраняет активность в отношении пневмококков, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам [16,17]. При этом важно отметить, что рутинная практика оценки активности макролидов в отношении стрептококков, основанная на определении чувствительности к эритромицину, не может достоверно отражать активность джозамицина. Так, по данным многоцентрового исследования ПеГАС-II, среди клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* <1% были нечувствительными к 16-членным макролидам, в то время как резистентными к эритромицину, кларитромицину и азитромицину были 6,6, 6,4 и 6,4% штаммов соответственно [18].

По данным О.Ю. Филимоновой [11], наибольший уровень резистентности к макролидным антибиотикам среди *Streptococcus pneumoniae* на территории Российской Федерации был отмечен в Москве в 2007 г. (14,6%), а среди *Streptococcus pyogenes* в 2005 г. в Иркутске (41,2%). Разнонаправленный характер динамики и частоты распространения устойчивых штаммов в отдельных регионах не позволяет использовать усредненные данные для оптимизации терапии на этих территориях. Тенденция к увеличению распространения резистентных штаммов, требует постоянного мониторинга за чувствительностью микроорганизмов.

Выявлено, что у штаммов *Streptococcus pneumoniae* ведущими механизмами устойчивости были: рибосомальное метилирование, опосредованное *erm(B)* геном и сочетание метилирования (присутствие *erm(B)* гена) с активным выведением лекарственного вещества, связанное с наличием *mef(E)* гена. Распространенность штаммов *Streptococcus pneumoniae* с изолированным *erm(B)* геном – 39% и штаммов, содержащих одновременно *erm(B)* и *mef(E)* гены – 31%. В последние годы отмечено нарастание частоты выделения штаммов *Streptococcus pneumoniae*, несущих одновременно два гена, что увеличивает уровень резистентности микроорганизмов [11].

Ведущим механизмом устойчивости к макролидам у штаммов *Streptococcus pyogenes* был эффлюкс, опосредованный *mef(I)*-геном. У единичных штаммов обнаружены *erm(A)* и *erm(B)*-гены либо в изолированном виде, либо в комбинации с различными *mef*-генами. Поэтому 16-членные макролиды или линкозамиды

имеют явное преимущество перед 14- и 15-членными макролидами в лечении инфекций, вызванных штаммами *Streptococcus pyogenes* [11].

Следует также отметить, что длительный период полувыведения, например у азитромицина, позволяет субингибиторным концентрациям находиться в сыворотке крови и эпителиальном слое жидкости в течение нескольких недель после лечения, что может оказать влияние на появление резистентности к макролидам. По данным Kastner и Guggenbichler [19], в группе азитромицина, у 85% пациентов оральная микрофлора была колонизирована макролид-резистентными микроорганизмами в течение 6 недель, тогда как в группе детей, получавших джозамицин, только у 16,7% выявлялись резистентные микроорганизмы через 6 недель после лечения.

Фармакокинетические свойства. Джозамицин хорошо всасывается в пищеварительном канале. После приема внутрь его максимальная концентрация в крови достигается через 1 ч. Ее величина, как правило, зависит от дозы и варьирует, по разным данным, от 0,6 до 3,8 мг/л. Более высокую биодоступность имеет джозамицина пропионат. Пища несколько снижает быстроту всасывания, но биодоступность при этом может даже увеличиваться [20]. Связывание джозамицина с белками плазмы очень низкое и составляет 15%.

Данные о распределении джозамицина в организме свидетельствуют о его проникновении во многие ткани, органы и среды (табл. 2). Высокие концентрации препарата создаются в миндалинах, аденоидах, отделяемом придаточных пазух носа, легочной ткани, простате. Джозамицин значительно лучше проникает в экссудат среднего уха при остром отите, чем при хроническом. В то же время, довольно низкие уровни препарата наблюдаются в мокроте, бронхиальном аспирате, костях, внутриглазной жидкости, деснах.

Джозамицин, как и другие макролиды, способен хорошо проникать внутрь клеток. Наиболее выраженная аккумуляция данного антибиотика отмечается в альвеолярных макрофагах, нейтрофилах и моноцитах, где его уровни в 20 раз превышают концентрации во внеклеточном пространстве [21].

Джозамицин метаболизируется в печени, главным образом, путем гидроксилирования с образованием нескольких метаболитов, один из которых обладает слабой антибактериальной активностью.

Экскреция осуществляется преимущественно через билиарную систему. Менее 20% активного препарата обнаруживается в моче [22].

Период полувыведения джозамицина из организма составляет в среднем 1-1,5 ч. У пожилых он может возрастать до 3,5 ч. Значительное увеличение периода полувыведения отмечается также при циррозе печени.

Таблица 2

Концентрации джозамицина в различных тканях и средах [20]

| Ткань/среда | Режим дозирования | Время после первой дозы, ч | Ct, мг/кг или мг/л | Отношение Ct/Cs |
|---------------------------------|--|----------------------------|--------------------|-----------------|
| Бронхиальный аспират | 1000 мг (о.п.) | 1 | 0,52 | 0,3 |
| | | 2 | 0,35 | 0,28 |
| | | 4 | 0,27 | 0,48 |
| Мокрота | 500 мг (о.п.) 500 мг 4 р.д. 1000 мг (о.п.) 1000 мг 2 р.д. | 1 | 0,45 | 0,33 |
| | | 1 | 0,53 | 0,30 |
| | | 1 | 0,75 | 0,23 |
| | | 1 | 1,00 | 0,26 |
| Нормальные лёгкие | 500 мг 4 р.д. | 4 | 0,9 | 1,28 |
| Патологически изменённые лёгкие | 500 мг 4 р.д. | 4 | 1,3 | 1,85 |
| Лёгкие | 1000 мг 2 р.д. | 2,5 | 3,68 | 2,85 |
| Миндалины | 500 мг (о.п.)* 500 мг (о.п.)** | 1 | 21,24 | 27,94 |
| | | 1 | 13,65 | 7,54 |
| Аденоиды | 1000 мг 2 р.д. | 3 | 1,6 | 3,55 |
| Экссудат среднего уха | | | | |
| Острый отит | 1000 мг 2 р.д. | 3 | 1,24 | 2,25 |
| Хронический отит | 1000 мг 2 р.д. | 3 | 0,97 | 0,49 |
| Отделяемое синусов | 1000 мг 2 р.д. | 3 | 2,8 | 3,07 |
| Внутриглазная жидкость | 500 мг каждые 4 ч *** | НД | 0,4 | 0,14 |
| Субретинальная жидкость | 500 мг каждые 4 ч *** | НД | 6,0 | 2,0 |
| Слезная жидкость | 500 мг каждые 4 ч *** | НД | 2,3 | 0,82 |
| Кости | 500 мг 4 р.д. | 2,5 | 1,0 | 0,83 |
| Челюстная кость | 500 мг 4 р.д. | 2,5 | 0,57 | 0,39 |
| Нормальные дёсны | 500 мг 4 р.д. | 2,5 | 0,43 | 0,29 |
| Патологически изменённые дёсны | 500 мг 4 р.д. | 2,5 | 0,5 | 0,34 |
| Слюна | 400 мг (о.п.) 500 мг 4 р.д.**** | 1 | 0,15 | 0,44 |
| | | НД | 1,03 | |
| Пот | 500 мг 4 р.д.**** | НД | 0,95 | |
| Предстательная железа | 500 мг 3 р.д. | 2 | 5,00 | |

Примечание: Ct — концентрация в ткани или среде; Cs — концентрация в сыворотке; о.п. — однократный приём; р.д. — раз в день; НД — нет данных; * — джозамицина пропионат у детей; ** — джозамициносование у взрослых; *** — после приёма ударной дозы 1 г; **** — после приёма ударной дозы 1,5 г.

Джозамицин оказывает менее выраженное ингибирующее влияние на микросомальные ферменты печени, поэтому лекарственные взаимодействия джозамицина выражены в минимальной степени [2,23].

Как известно, к недостаткам макролидов относится их фармакокинетическое (мотилиноподобное) действие — способность стимулировать моторику кишечника [2]. 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 [2]. Поэтому для лечения у детей первых месяцев жизни, напри-

мер, 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 [2].

Таким образом, существенно не различаясь клинической активностью, новые макролиды, в частности джозамицин (вильпрафен), лучше переносятся и имеют большую продолжительность действия. Вильпрафен можно принимать 1-2 раза в день, выпускается в удобных для детей формах (например, в виде сиропа). Препарат активен в отношении стафилококков, стрептококков, листерии, коринебактерий. Среди макролидов вильпрафен обладает наиболее высокой активностью в отношении полирезистентных штаммов, не стимулирует моторику кишечника, не связывается с цитохромом P-450 и не влияет на НАДФ-цитохром-С-редуктазу.

Клиническое применение и терапевтическая эффективность. В настоящее время установлено, что джозамицин (вильпрафен) клинически эффективен у детей при тонзиллофарингите, внебольничной пневмонии, бактериальных осложнениях острой респираторной патологии.

Тонзиллофарингиты относятся к числу одних из наиболее распространенных заболеваний в детском возрасте. Среди бактериальных возбудителей тонзиллофарингита наибольшее значение имеют бета-гемолитические стрептококки группы А.

Стрептококки являются достаточно распространенными микроорганизмами среди детского населения. Так, у 27,6% здоровых детей школьного возраста выявляются бета-гемолитические стрептококки в глотке. Большинство изолятов серологически определяются как стрептококки групп С и G, которые составляют более 70% всех штаммов, 38,8% из которых были определены в качестве группы G. Распространенность бета-гемолитических стрептококков группы А среди здоровых детей составляет 8,6%. Все изоляты стрептококков группы А были чувствительны к джозамицину, эритромицину, пенициллину, левофлоксацину, рифампи-ну, к тетрациклину были устойчивы 83,2% штаммов [24].

Sauermann et al. [4] провели исследование, целью которого было определение устойчивости к противомикробным препаратам 540 изолятов *Streptococcus pyogenes*, выделенных у больных тонзиллофарингитом, проживающих в Баварии (Германия). Из них 425 изолятов были получены от детей и 115 – от взрослых пациентов.

Результаты исследований показали, что все штаммы были полностью чувствительны к пенициллину, амоксициллину и цефалоспорином, 16,1% штаммов были резистентны к тетрациклину. Следует отметить, что значение MIC90 оказалось наиболее низким для джозамицина (0,5 мг/л). Уровень резистентности *Streptococcus pyogenes* оказался наиболее низким к джозамицину (1,5%) и клиндамицину (1,1%). Обращает внимание, что среди 72 эритромицин-устойчивых изолятов M фенотип резистентности к макролидам преобладают (78%), в то время как процент cMLS(B) и iMLS(B) фенотипов были низкими (8% и 14% соответственно) [4].

Аналогичные результаты в отношении антибиотикорезистентности *Streptococcus pyogenes* были получены во Франции [25]. По данным авторов, 6,2% штаммов были устойчивыми к эритромицину, причем у 3,4% и 2,8% из них резистентность была связана с MLS(B) и фенотипом M, которую обеспечивают, как известно, *ermB* и *mefA* гены соответственно [25].

Среди 16-членных макролидов джозамицин характеризуется наиболее высокой активностью и в отношении других стрептококков [26], 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 [27,28]. Одинаковые результаты были получены при сравнении терапии БГСА-тонзиллита у детей пенициллином и джозамицином [29].

В открытом рандомизированном исследовании отмечен клинический эффект джозамицина у 325 детей в возрасте 2-15 лет с острым тонзиллитом, который был обусловлен бета-гемолитическим стрептококком группы А [29]. Применение джозамицина по 50 мг/кг/сутки в течение 5 дней приводило к эрадикации стрептококков у 82% больных и клиническому эффекту у 90% больных [29]. При этом рецидивы стрептококкового тонзиллита были отмечены у 12% больных, леченных джозамицином [29]. Отмеченная бактериологическая и клиническая эффективность была сопоставима с лечением пенициллином в течение 10 дней (80 и 89% соответственно) [29].

Однако следует отметить, что бактериологическая и клиническая эффективность джозамицина и других макролидных антибиотиков существенно зависит от механизмов формирования резистентности [30].

При фолликулярной ангине (остром тонзиллофарингите) эффект от терапии вильпрафеном был получен в течение 4-5 дней у 92,1% детей: на 2-й день нормализовалась температура тела и уменьшились клинические проявления интоксикации, на 3-4-й день снизился лейкоцитоз [31]. В 1-й день число гнойных пробок на миндалинах уменьшилось, на 2-й день они полностью исчезли. Эффект не был отмечен у 3 больных ангиной, возбудители которой оказались нечувствительными к джозамицину [31].

Синуситы. В литературе имеются данные об эффективности

применения джозамицина при синуситах [32].

Острый средний гнойный отит. По данным Н.Ф. Дороховой и соавт. [31], при лечении вильпрафеном острого среднего гнойного отита у 94,4% детей на 2-й день снизилась температура тела, исчезли боли в ухе, на 4-й день нормализовалось количество лейкоцитов в крови. Нежелательных эффектов применения препарата не отмечено. При этом лечение эритромицином было эффективным у 66,7%. Причем у 33,3% детей эритромицин пришлось заменить на аугментин, а у 53,3% детей отмечались боли в животе и тошнота [31].

По мнению М.Р. Богомилского и Т.И. Гаращенко [33], вильпрафен (джозамицин) рекомендуется использовать после неэффективного лечения острого среднего отита пенициллином и цефалоспорином, при наличии аллергических реакций на эти антибиотики, а также при наличии одновременно аденоидита и обострения хронического тонзиллита.

Бронхит. Изучена эффективность применения вильпрафена (джозамицина) у детей, больных острым бронхитом микоплазменной этиологии [31]. По данным авторов, у 96,3% детей на фоне терапии вильпрафеном уже в 1-й день лечения снижалась температура тела, резко уменьшались или исчезали хрипы и проявления конъюнктивита. Курс лечения не превышал 5 дней. У 1 ребенка эффект от лечения отсутствовал — позднее у него был диагностирован астматический бронхит. У 2 детей наблюдалась тошнота на 5-й день болезни, что послужило причиной отмены препарата [31].

У взрослых больных джозамицин достаточно эффективен при лечении хронического бронхита [34,35].

Острые пневмонии. Ежегодно во всем мире возникает около 156 млн. случаев внебольничных пневмоний у детей в возрасте до 5 лет (из них 151 млн. в развивающихся странах), причем 7-13% (10-20 млн.) случаев классифицируют как достаточно серьезные, которые требуют госпитализации [36]. При этом частота возникновения острых пневмоний у детей до 5-летнего возраста в развивающихся странах составляет 0,29 эпизода на ребенка в год, тогда как в развитых странах – 0,05 эпизода на ребенка в год [36].

Современный этиологический спектр внебольничных пневмоний во многом зависит от возраста пациента, наличия сопутствующей патологии, тяжести течения заболевания и других факторов. В большинстве случаев антибактериальная терапия внебольничных пневмоний в амбулаторной практике предполагает назначение препаратов, активных в отношении пневмококка, являющегося основным возбудителем заболевания во всех возрастных группах, а также внутриклеточных респираторных патогенов – *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae*.

В детской популяции частота хламидийных пневмоний зависит от возраста. Так, было показано двукратное увеличение выделения *Chlamydia pneumoniae* у детей с симптомами внебольничной пневмонии старше 5 лет [37,38]. В целом же, у детей от 6 месяцев до 12 лет выявляемость *Chlamydia pneumoniae* может достигать 6%, что в группе

основных возбудителей внебольничной пневмонии поднимает *Chlamydia pneumoniae* на четвертую позицию после *Streptococcus pneumoniae* (27%), респираторных вирусов (20%) и *Mycoplasma pneumoniae* (7%) [39]. По другим данным, *Mycoplasma pneumoniae* широко распространена в качестве одной из важных причин внебольничной инфекции нижних дыхательных путей у детей, составляя от 14% до 34% всех случаев заболевания [40]. Согласно данным исследования ПеГАС-III (2006–2009 гг.), джозамицин обладает максимальной активностью среди всех макролидов в отношении *Streptococcus pneumoniae* [41].

Полученные Н.Ф. Дороховой и соавт. [31] данные показали достаточно высокую эффективность вильпрафена у детей в возрасте от 6 мес до 15 лет с острой пневмонией. У большинства больных при лечении вильпрафеном улучшение наступало на 2-3-й день: нормализовалась температура тела, прекращались ознобы, появлялась слизистая мокрота, улучшались показатели крови. Курс лечения составил 6-7 дней. Клинический эффект был достигнут у 22 из 24 детей [31]. У 2 детей (с плевропневмонией) после 4-дневного лечения сохранялись высокая температура, физикальные изменения. Антибактериальная терапия у них была успешной после замены на 10-дневный курс цефалоспоринов внутримышечно. У 1 ребенка на 5-й день отмечены аллергические высыпания на коже [31].

При микробиологическом исследовании сравнивали чувствительность 74 штаммов микроорганизмов к вильпрафену и эритромицину. Чувствительность пневмококков и гемолитического стрептококка к двум препаратам была 93,3 и 75% соответственно [31].

Особо следует подчеркнуть, что некоторые авторы обращают внимание на высокую частоту (40,2%) выявления *Mycoplasma pneumoniae* при внебольничной пневмонии у детей старше 18 месяцев, что необходимо учитывать при выборе антибактериальной терапии [42]. Применение джозамицина в этих случаях показало высокую эффективность, особенно в случае назначения в качестве препарата второй линии при неэффективности стартовой терапии бета-лактамами антибиотиками [42].

В исследовании Mensa et al. [43] у пациентов с внебольничной пневмонией, предположительно вызванной «атипичными» возбудителями (у 33% пациентов этиология была подтверждена серологически, выявлены *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia psittaci* и *Coxiella burnetii*), на фоне терапии джозамицином в 100% случаев наблюдалось выздоровление без последующих рецидивов заболевания. При этом средняя продолжительность применения джозамицина составила 9 дней [43].

В ряде исследований джозамицин продемонстрировал сравнимую эффективность с другими препаратами, традиционно применяемыми при лечении внебольничной пневмонии. Так, в клиническом исследовании у 72 взрослых госпитализированных пациентов, получавших кларитро-

мицин по 0,5 г 2 раза в сутки или джозамицин по 1 г 2 раза в сутки продолжительностью до 14 дней, клиническая эффективность препаратов составила 91,5 и 87,0%, бактериологическая – 85,7 и 90% для кларитромицина и джозамицина соответственно. Достоверных различий между препаратами не отмечалось [44].

Джозамицин в комбинации с цефалоспорином оказался эффективным при лечении аденовирусной пневмонии у 15-месячного ребенка, тогда как амоксициллин с клавулановой кислотой при использовании в течение 8 дней вызвали персистирующий гастроэнтерит [45].

В рамках многоцентрового проспективного несравнительного открытого клинического исследования оценивалась клиническая и бактериологическая эффективность, а также безопасность 16-членного природного макролидного антибиотика джозамицина при нетяжелой внебольничной пневмонии у взрослых [46]. Пациентам, соответствующим критериям включения/исключения, джозамицин назначался внутрь по 0,5 г каждые 8 ч независимо от приема пищи. В исследовании приняли участие 88 амбулаторных и госпитализированных пациентов (средний возраст $45,5 \pm 13,7$ лет) с нетяжелой внебольничной пневмонией и низким/средним риском неблагоприятного прогноза. Средняя продолжительность курса антибактериальной терапии составила $7,8 \pm 1,4$ дней. Клиническая эффективность джозамицина наблюдалась в 92,8% случаев. Бактериологическая эффективность препарата (эрадикация и предполагаемая эрадикация возбудителей) составила 85,7%. Нежелательные явления (все — со стороны желудочно-кишечного тракта), возможно связанные с джозамицином, были зарегистрированы у 8% пациентов. Во всех случаях они носили лёгкий транзиторный характер и только у 1 пациента потребовали отмены исследуемого препарата. Переносимость джозамицина была оценена как хорошая у 98,9% пациентов [46].

Высокая клиническая эффективность короткого 5-дневного курса джозамицина в суточной дозе 2 г в режиме двукратного приема была также отмечена при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии у пациентов моложе 60 лет без факторов риска грамотрицательных возбудителей в этиологии внебольничной пневмонии [47]. У всех 84 пациентов наблюдалось разрешение внебольничной пневмонии, не было зарегистрировано ни одного случая рецидива заболевания. Авторы отметили быстрое разрешение клинических симптомов внебольничной пневмонии на фоне применения джозамицина и высокую комплаентность пациентов к проводимой терапии [47].

В одном постмаркетинговом исследовании эффективность джозамицина при лечении внебольничной пневмонии достигала 96,5% [48]. Исследователи отметили хорошую переносимость препарата и быстрое развитие

клинического эффекта [48].

Опыт успешного применения джозамицина, накопленный к настоящему времени, свидетельствует о том, что джозамицин обладает высокой эффективностью при внебольничной пневмонии и, наряду с другими макролидами, может рассматриваться как опция для терапии при нетяжелом течении заболевания у детей при отсутствии факторов риска осложненного течения заболевания.

Таким образом, целесообразность использования джозамицина при лечении внебольничной пневмонии обосновывается его высокой активностью в отношении *Streptococcus pneumoniae* (в том числе штаммов, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам) и внутриклеточных возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*), играющих ключевую роль при нетяжелом течении заболевания у пациентов без факторов риска.

Другими достоинствами джозамицина, определяющими интерес к его применению при внебольничной пневмонии, особенно у амбулаторных пациентов, являются стабильная биодоступность при пероральном приеме, создание высоких концентраций в бронхолегочной ткани, более высокая кислотоустойчивость по сравнению с эритромицином, низкая частота лекарственных взаимодействий, а также хороший профиль безопасности.

Если говорить о других инфекционных заболеваниях, то джозамицин является эффективным при использовании у детей, больных коклюшем [49] и риккетсиозом [50,51].

В литературе имеются данные, что джозамицин обладает высокой терапевтической эффективностью в лечении у детей пиодермитов [52], импетиго [53] и перианального дерматита стрептококковой этиологии [54].

В контролируемых исследованиях показана довольно высокая степень воздействия джозамицина (0,5-1 г каждые 8-12 ч, 10 дней) на хламидийную урогенитальную инфекцию [55,56].

Таким образом, джозамицин является природным 16-членным макролидом, который, согласно данным контролируемых клинических исследований, наиболее эффективен при инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов, а также урогенитальных хламидийных инфекциях. Препарат имеет следующие преимущества перед эритромицином: более устойчив в кислой среде; пища не снижает биодоступность; активен против эритромициноустойчивых штаммов *S. pyogenes*, *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков; действует на полирезистентные штаммы *S. pneumoniae* реже вызывает нежелательные реакции. 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. Майданник В.Г. Применение современных макролидов в педиатрической практике. Здоровье Украины. 2003; №3 (64); Здоровье Украины. 2003; №4 (65).
2. Таточенко В.К. Джозамицин в педиатрической практике. Педиатрия. 2011; 90(5):125-128.
3. Майданник В.Г. Современные макролиды (Фармакодинамика, фармакокинетика и клиническое применение).- К.: Фарм Арт, 2002: 296.
4. Sauermann R., Gatringer R., Graninger W. et al. Phenotypes of macrolide resistance of group A streptococci isolates from outpatients in Bavaria and susceptibility to 16 antibiotics. J Antimicrob Chemother. 2003;51(1):53-57.
5. Bauernfeind A. In vitro activity of dirithromycin in comparison with other new and established macrolides. J. Antimicrob. Chemother. 1993; 31(Suppl C):39-49.
6. 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.
7. Karthein J., Spohr M., Traub W.H. Josamycin: interpretation of inhibition zones with the Bauer-Kirby agar disc diffusion test as compared with erythromycin. Chemother. 1986; 32: 336-343.
8. Maskell J.P., Sefton A.M., Williams J. Comparative in vitro activity of azithromycin and erythromycin against gram-positive cocci, Haemophilus influenzae and anaerobes J. Antimicrob. Chemother. 1990; 25 (Suppl A): 19-24.
9. Bryskier A., Butzler J.P. Macrolides. In: Antibiotic and chemotherapy: anti-infective agents and their use in therapy. O'Grady E., Lambert H.P., Finch R.G., Greenwood D., editors. Churchill Livingstone. New York, etc., 1997: 377-393.
10. Labro M. T., El Benna J., Abdelghaffar H. Modulation of human polymorphonuclear neutrophil function by macrolides: preliminary data concerning dirithromycin. J. Antimicrob. Chemother. 1993; 31(Suppl C): 51-64.
11. Филимонова О.Ю. Распространение и молекулярные механизмы резистентности к макролидным антибактериальным препаратам микроорганизмов рода Streptococcus в Российской Федерации: Автореф. дис... канд. мед. наук.- М., 2010: 29.
12. Giovanetti E., Brensiani A., Burioni R. et al. A novel efflux system in inducibly erythromycin-resistant strains of Streptococcus pyogenes. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:3750-755.
13. Vuxbaum A., Forsthuber S., Graninger W. et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae in Austria. J Antimicrob Chemother 2004;54:247-250.
14. Nicaido H., Zgurskaya H.I. Antibiotic efflux mechanism. Curr Opin Infect Dis 1999; 12:529-536.
15. Tait-Kamradt A., Davies T., Appelbaum P. Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of Streptococcus pneumoniae from Eastern Europe and North America. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:3395-401.
16. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность Streptococcus pneumoniae в России в 1999-2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер. 2006; 8(1):33-47.
17. Klugman K. Capper T., Widdowson C. 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;42:729-734.
18. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич; 1998.
19. Kastner U., Guggenbichler J.P. Influence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children. Infection. 2001;29(5):251-256.
20. Periti P., Mazzei T., Mini E. et al. Clinical pharmacokinetics properties of the macrolide antibiotics: effect of age and various pathophysiological states. Clin. Pharmacokinet. 1989; 16:193-214.
21. 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.
22. Neu H.C. Bacterial resistance to other agents. In: Lorian V., editors. Antibiotics in Laboratory Medicine. 3rd ed. Baltimore etc., 1991: 714-722.
23. Моисеев С.В. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения. Клин. фармакол. и тер. 2005; 14 (4): 1-4.
24. Braito A., Galgani I., Mohammed M.R. et al. Epidemiology of streptococcus group A in school aged children in Pemba. East Afr Med J. 2004;81(6):307-312.
25. Bingen E., Fitoussi F., Doit C. et al. Resistance to macrolides in Streptococcus pyogenes in France in pediatric patients. Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44(6):1453-1457.
26. 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.
27. Спичак Т.В. Эффективность джозамицина при

- острых респираторных инфекциях у детей. *Consilium medicum*. 2009; Педиатрия № 4; Приложение: 30–33.
28. 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 противомикробная химиотерапия*. 2009; 11 (2) (Приложение 1): 21.
 29. 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.
 30. Rondini G., Cocuzza C.E., Cianflone M. et al. Bacteriological and clinical efficacy of various antibiotics used in the treatment of streptococcal pharyngitis in Italy. An epidemiological study. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 18(1):9-17.
 31. Дорохова Н.Ф., Катосова Л.К., Зейгарник М.В. и др. Применение вильпрафена (джозамицина) у детей с респираторными заболеваниями. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2001; 46(1):55-56.
 32. Manso F.J., Calatayud J., Barberia E. et al. Josamycin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Rev Eur Odontostomatol*. 1989; 1(3):185-188.
 33. Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И. Роль макролидов в антибактериальной терапии острого среднего отита у детей. *Вестн. оториноларингол*. 2000; (2):34-36.
 34. Дворецкий Л.И., Дубровская Н.В., Грудина С.А. и др. Левофлоксацин и макролиды при обострении хронического бронхита. Результаты длительного мониторинга больных. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2005; 7(1):18-26.
 35. Дворецкий Л.И., Дубровская Н.В., Грудина С.А. и др. Левофлоксацин и макролиды при обострении хронического бронхита: сравнительный анализ эффективности лечения и длительности безрецидивного периода. *Антибиотики и химиотерапия*. 2007; 52(7-8):21-31.
 36. Rudan I., Boschi-Pinto C., Biloglav Z. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organization* 2008; 86(5):408-416.
 37. 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; 17:986-991.
 38. Principi N., Esposito S., Blasi F., Allegra L. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1281-1289.
 39. Wubbel L., Muniz L., Ahmed A., et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:98-104.
 40. Mulholland S, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD004875.
 41. 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.
 42. Gendrel D., Raymond J., Moulin F. et al. Etiology and response to antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in French children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997; 16(5):388-391.
 43. Mensa J., Trilla A., Tarello I. et al. Treatment of atypical pneumonia with josamycin. *Med Clin (Barc)* 1989; 92:285-287.
 44. Stramo G., Scarpana G. Efficacy and safety of clarithromycin versus josamycin in the treatment of patients with bacterial pneumonia. *J Am Med Res*. 1990; 18(2): 164-170.
 45. Odievre M.H., Danekova N., Picard C. et al. Pneumonia due to adenovirus type 7: a case report in a healthy infant. *Arch Pediatr*. 2011; 18(7):772-777.
 46. Белоусов Ю.Б., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии: результаты многоцентрового клинического исследования. *Клин.микробиол. антимикроб. химиотер*. 2007; 9(1):48-56.
 47. Mensa J., Trilla A., Moreno A. et al. Five-day treatment of non severe community-acquired pneumonia with josamycin. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31:749-754.
 48. Lozano R., Balaguer A. Josamycin in the treatment of bronchopulmonary infections. *Clin Ther* 1991; 13:181-188.
 49. Hoppe J.E., Haug A. Treatment and prevention of pertussis by antimicrobial agents (Part II). *Infection*. 1988; 16(3):148-152.
 50. Raoult D. Antibiotic susceptibility of rickettsia and treatment of rickettsioses. *Eur J Epidemiol*. 1989; 5(4):432-435.
 51. Raoult D. Antibiotic treatment of rickettsiosis, recent advances and current concepts. *Eur J Epidemiol*. 1991; 7(3):276-281.
 52. Хамаганова И.В. Лечение вильпрафеном (джозамицином) пиодермитов у детей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2001; 46(3):55-56.
 53. Mosca A., Del Prete R., Mazzotta F. et al. Evaluation of the efficacy of josamycin in the treatment of impetigo in children and its in vitro activity on erythromycin resistant

- Staphylococcus aureus strains. *J. Chemother.* 1995;7(Suppl 4):158-159.
54. Ledoux M., Chazerain V., Saiag P., Mahé E. Streptococcal perianal dermatitis and guttate psoriasis. *Ann Dermatol Venereol.* 2009;136(1):37-41.
 55. Soltz-Szotz J., Scheider S., Niebauer B. et al. Significance of the dose of josamycin in the treatment of chlamydia infected pregnant patients. *Z. Hautkr.* 1989, 64:129-131.
 56. Fedele L. Multicentre epidemiological study in gynecology and treatment of Chlamydia trachomatis infections with josamycin. Symposium: Josamycin: New Clinical Perspectives. Paris, 1992.
- ### References
1. Maidannyk V.G. Primeneniye sovremennykh makrolidov v pediatricheskoy praktike. *Zdorovye Ukrainy.* 2003; №3 (64); *Zdorovye Ukrainy.* 2003; №4 (65).
 2. Tatochenko V.K. Dzhozamitsin v pediatricheskoy praktike. *Pediatrics.* 2011; 90(5):125-128.
 3. Maidannyk V.G. Sovremennyye makrolidy (Farmakodinamika, farmakokinetika i klinicheskoye primeneniye).- K.: Farm Art, 2002: 296.
 4. Sauermann R., Gatringer R., Graninger W. et al. Phenotypes of macrolide resistance of group A streptococci isolates from outpatients in Bavaria and susceptibility to 16 antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(1):53-57.
 5. Bauernfeind A. In vitro activity of dirithromycin in comparison with other new and established macrolides. *J. Antimicrob. Chemother.* 1993; 31(Suppl C):39-49.
 6. 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.
 7. Karthein J., Spohr M., Traub W.H. Josamycin: interpretation of inhibition zones with the Bauer-Kirby agar disc diffusion test as compared with erythromycin. *Chemother.* 1986; 32: 336-343.
 8. Maskell J.P., Sefton A.M., Williams J. Comparative in vitro activity of azithromycin and erythromycin against gram-positive cocci, Haemophilus influenzae and anaerobes. *J. Antimicrob. Chemother.* 1990; 25 (Suppl A): 19-24.
 9. Bryskier A., Butzler J.P. Macrolides. In: Antibiotic and chemotherapy: anti-infective agents and their use in therapy. O'Grady E., Lambert H.P., Finch R.G., Greenwood D., editors. Churchill Livingstone. New York, etc., 1997: 377-393.
 10. Labro M. T., El Benna J., Abdelghaffar H. Modulation of human polymorphonuclear neutrophil function by macrolides: preliminary data concerning dirithromycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 1993; 31(Suppl C): 51-64.
 11. Filimonova O.Yu. Rasprostraneniye i molekulyarnyye mekhanizmy rezistentnosti k makrolidnym antibakterialnym preparatam mikroorganizmov roda Streptococcus v Rossiyskoy Federatsii: Avtoref. dis...kand. med. nauk.-M., 2010: 29.
 12. Giovanetti E., Brensiani A., Burioni R. et al. A novel efflux system in inducibly erythromycin-resistant strains of Streptococcus pyogenes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3750-755.
 13. Buxbaum A., Forsthuber S., Graninger W. et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae in Austria. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:247-250.
 14. Nicaido H., Zgurskaya H.I. Antibiotic efflux mechanism. *Curr Opin Infect Dis* 1999; 12:529-536.
 15. Tait-Kamradt A., Davies T., Appelbaum P. Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of Streptococcus pneumoniae from Eastern Europe and North America. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3395-401.
 16. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Shpynev K.V. i dr. Antibiotikorezistentnost Streptococcus pneumoniae v Rossii v 1999-2005 gg.: rezultaty mnogotsentrovnykh prospektivnykh issledovaniy PeGAS-I i PeGAS-II. *Klin Mikrobiol Antimikrob Khimioter.* 2006; 8(1):33-47.
 17. Klugman K. Capper T., Widdowson C. 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;42:729-734.
 18. Strachunskiy L.S., Kozlov S.N. Makrolidy v sovremennoy klinicheskoy praktike. Smolensk: Rusich; 1998.
 19. Kastner U., Guggenbichler J.P. Influence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children. *Infection.* 2001;29(5):251-256.
 20. Periti P., Mazzei T., Mini E. et al. Clinical pharmacokinetics properties of the macrolide antibiotics: effect of age and various pathophysiological states. *Clin. Pharmacokinet.* 1989; 16:193-214.
 21. Wildfeuer A., Laufen H., Muller-Wening D. et al. The effect of antibiotics on the intracellular survival of bacteria in human phagocytic cells. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 1987; 37:1367-1370.
 22. Neu H.C. Bacterial resistance to other agents. In: Lorian V., editors. Antibiotics in Laboratory Medicine. 3rd ed. Baltimore etc., 1991: 714-722.
 23. Moiseyev S.V. Dzhozamitsin: otlichitelnyye osobennosti i perspektivy primeneniya. *Klin. farmakol. i ter.* 2005; 14 (4): 1-4.
 24. Braitto A., Galgani I., Mohammed M.R. et al.

- Epidemiology of streptococcus group A in school aged children in Pemba. *East Afr Med J.* 2004;81(6):307-312.
25. Bingen E., Fitoussi F., Doit C. et al. Resistance to macrolides in *Streptococcus pyogenes* in France in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44(6):1453-1457.
 26. Sidorenko S.V., Grudinina S.A., Filimonova O.Yu. i dr. Rezistentnost k makrolidam i linkozamidam sredi *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus pyogenes* v Rossiyskoy Federatsii. *Klin. farmakol. i terapiya.* 2008; 17 (2): 1–4.
 27. Spichak T.V. Effektivnost dzhozamitsina pri ostrykh respiratornykh infektsiyakh u detey. *Consilium medicum.* 2009; *Pediatriya* № 4; Prilozheniye: 30–33.
 28. Krechikov V.A., Katosova L.K., Kopytko L.N. i dr. Sravneniye mikrobiologicheskoy effektivnosti 7- i 10-dnevnogo kursa dzhozamitsina pri ostrom streptokokkovom tonsillite u detey: predvaritelnyye rezultaty rossiyskogo mnogotsentrovogo issledovaniya. *Klin. mikrobiol. i protivomikrobnaya khimioterapiya.* 2009; 11 (2) (Prilozheniye 1): 21.
 29. 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.
 30. Rondini G., Cocuzza C.E., Cianflone M. et al. Bacteriological and clinical efficacy of various antibiotics used in the treatment of streptococcal pharyngitis in Italy. An epidemiological study. *Int J Antimicrob Agents.* 2001; 18(1):9-17.
 31. Dorokhova N.F., Katosova L.K., Zeygarnik M.V. i dr. Primeneniye vilprafena (dzhozamitsina) u detey s respiratornymi zabolevaniyami. *Ros. vestn. perinatol. i pediatrii.* 2001; 46(1):55-56.
 32. Manso F.J., Calatayud J., Barberia E. et al. Josamycin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Rev Eur Odontoestomatol.* 1989; 1(3):185-188.
 33. Bogomilskiy M.R., Garashchenko T.I. Rol makrolidov v antibakterialnoy terapii ostrogo srednego otita u detey. *Vestn. otorinolaringol.* 2000; (2):34-36.
 34. Dvoretzkiy L.I., Dubrovskaya N.V., Grudinina S.A. i dr. Levofloksatsin i makrolidy pri obostrenii khronicheskogo bronkhita. *Rezultaty dlitelnogo monitoringa bolnykh. Infektsii i antimikrobnaya terapiya.* 2005; 7(1):18-26.
 35. Dvoretzkiy L.I., Dubrovskaya N.V., Grudinina S.A. i dr. Levofloksatsin i makrolidy pri obostrenii khronicheskogo bronkhita: sravnitelnyy analiz effektivnosti lecheniya i dlitelnosti bezretsivnogo perioda. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2007; 52(7-8):21-31.
 36. Rudan I., Boschi-Pinto C., Biloglav Z. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organization* 2008;86(5):408-416.
 37. 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; 17:986-991.
 38. Principi N., Esposito S., Blasi F., Allegra L. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1281-1289.
 39. Wubbel L., Muniz L., Ahmed A., et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:98-104.
 40. Mulholland S, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD004875.
 41. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Krechikova O.I. i dr. Dinamika rezistentnosti *Streptococcus pneumoniae* k antibiotikam v Rossii za period 1999–2009 gg. *Rezultaty mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniya PeGAS. Klin. mikrobiol. antimikrob. khimioter.* 2010; 12 (4): 329–341.
 42. Gendrel D., Raymond J., Moulin F. et al. Etiology and response to antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in French children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997;16(5):388-391.
 43. Mensa J., Trilla A., Tarello I. et al. Treatment of atypical pneumonia with josamycin. *Med Clin (Barc)* 1989;92:285-287.
 44. Stramo G., Scarpana G. Efficacy and safety of clarithromycin versus josamycin in the treatment of patients with bacterial pneumonia. *J Am Med Res.* 1990; 18(2): 164-170.
 45. Odievre M.H., Danekova N., Picard C. et al. Pneumonia due to adenovirus type 7: a case report in a healthy infant. *Arch Pediatr.* 2011; 18(7):772-777.
 46. Belousov Yu.B., Sinopalnikov A.I., Yakovlev S.V. i dr. Effektivnost i bezopasnost dzhozamitsina pri lechenii netyazhelyy vnebolnichnoy pnevmonii: rezultaty mnogotsentrovogo klinicheskogo issledovaniya. *Klin. mikrobiol. antimikrob. khimioter.* 2007; 9(1):48-56.
 47. Mensa J., Trilla A., Moreno A. et al. Five-day treatment of non severe community-acquired pneumonia with josamycin. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31:749-754.
 48. Lozano R., Balaguer A. Josamycin in the treatment of bronchopulmonary infections. *Clin Ther* 1991; 13:181-188.
 49. Hoppe J.E., Haug A. Treatment and prevention of pertussis by antimicrobial agents (Part II). *Infection.* 1988;16(3):148-152.
 50. Raoult D. Antibiotic susceptibility of rickettsia and treatment of rickettsioses. *Eur J Epidemiol.* 1989;5(4):432-435.
 51. Raoult D. Antibiotic treatment of rickettsiosis, recent

- advances and current concepts. Eur J Epidemiol. 1991;7(3):276-281.
52. Khamaganova I.V. Lecheniye vilprafenom (dzhozamitsinom) piodermitov u detey. Ros. vestn. perinatol. i pediatrii. 2001; 46(3):55-56.
53. Mosca A., Del Prete R., Mazzotta F. et al. Evaluation of the efficacy of josamycin in the treatment of impetigo in children and its in vitro activity on erythromycin resistant *Staphylococcus aureus* strains. J Chemother. 1995;7(Suppl 4):158-159.
54. Ledoux M., Chazerain V., Saiag P., Mahé E. Streptococcal perianal dermatitis and guttate psoriasis. Ann Dermatol Venereol. 2009;136(1):37-41.
55. Soltz-Szotz J., Scheider S., Niebauer B. et al. Significance of the dose of josamycin in the treatment of chlamydia infected pregnant patients. Z. Hautkr. 1989, 64:129-131.
56. Fedele L. Multicentre epidemiological study in gynecology and treatment of *Chlamydia trachomatis* infections with josamycin. Symposium: Josamycin: New Clinical Perspectives. Paris, 1992.

Сведения об авторе:

Майданик Віталій Григорьевич – академик НАМН України, д.м.н., проф., зав.кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца.

Получена: 29.05.2012

Принята к печати: 21.06.2012
