

УДК 615.33

## Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии: результаты многоцентрового клинического исследования

Ю.Б. Белоусов<sup>1</sup>, А.И. Синопальников<sup>2</sup>, С.В. Яковлев<sup>3</sup>,  
М.А. Мухина<sup>1</sup>, О.В. Шаляпина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета, Москва, Россия

<sup>2</sup> Кафедра пульмонологии с курсом фтизиатрии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup> Кафедра госпитальной терапии № 2 Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, Москва, Россия

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 (ВП) у взрослых. 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 ВП 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 легкий транзиторный характер и только у 1 пациента потребовали отмены исследуемого препарата. Переносимость джозамицина была оценена как хорошая у 98,9% пациентов.

**Ключевые слова:** макролиды, джозамицин, внебольничная пневмония, антибактериальная терапия.

---

**Контактный адрес:**

Мария Александровна Мухина

Тел: (495) 765 09 81

Эл. почта: belouspharma@mtu-net.ru

## Efficacy and Safety of Josamycin in the Treatment of Mild-to-Moderate Community-Acquired Pneumonia: Results of Multicenter Clinical Study

Yu.B. Belousov<sup>1</sup>, A.I. Sinopalnikov<sup>2</sup>, S.V. Yakovlev<sup>3</sup>,  
M.A. Mukhina<sup>1</sup>, O.V. Shalyapina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical Pharmacology, Russian State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Department of Pulmonology and Phthisiology, State Institute for Postgraduate Education of the Ministry of Defense of Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Department of Internal Medicine #4, Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia

Multicenter prospective non-comparative open-label clinical study to assess clinical and microbiological efficacy and safety of josamycin (16-membered macrolide) in adults with non-severe community-acquired pneumonia (CAP) was performed. Patients who met all the inclusion/exclusion criteria were given 0.5 g of josamycin t.i.d (with or without food). A total of 88 ambulatory and hospitalized patients (mean age was 45.5±13.7 years) with non-severe CAP and associated low/medium risk for poor outcome were included. The mean duration of antimicrobial therapy was 7.8±1.4 days.

Clinical efficacy of josamycin was reported in 92.8% of cases. Patients receiving josamycin experienced rapid resolution of clinical symptoms and defervescence. Microbiological cure rate (eradication and probable eradication) was 85.7%.

Adverse events (gastrointestinal) possibly related to josamycin were reported in 8% of patients. All adverse events were mild and transient; the only 1 case of therapy discontinuation due to an adverse event was reported. Josamycin was well tolerated in 98.9% of patients.

**Key words:** macrolides, josamycin, community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy.

### Введение

Внебольничная пневмония (ВП) – одно из наиболее распространенных инфекционно-воспалительных заболеваний, имеющее важное медицинское, социальное и экономическое значение. Так, по оценочным данным, в России число пациентов с ВП достигает 1,5 млн в год [1]. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, в настоящее время имеется отчетливая тенденция к увеличению количества госпитализаций и летальности при ВП, особенно среди пожилых пациентов. В России смертность при ВП находится в интервале 15,5–52,2 на 100 000 населения, причем наиболее высокие показатели отмечены в Ленинградской области и Хабаровском крае [1]. По данным исследования, проведенного в Санкт-Петербурге, пневмония оказалась причиной смерти более чем в 40% аутопсий среди лиц, умерших на дому [1].

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

имеют наибольшее клиническое значение у лиц молодого и среднего возраста [2]. Кроме того, при наличии у пациентов ряда хронических сопутствующих заболеваний, например, *хронической обструктивной болезни легких* (ХОБЛ), сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, а также в пожилом возрасте необходимо учитывать активность препаратов в отношении *Staphylococcus aureus* и энтеробактерий [3].

Вопрос рациональной АБТ внебольничных инфекций дыхательных путей особенно актуален в условиях быстрого роста резистентности респираторных патогенов к наиболее широко используемым антибиотикам. Макролиды, наряду с аминопенициллинами, по-прежнему сохраняют ключевую роль в лечении ВП [4–8]. Достоинством этой группы препаратов является стабильная активность в отношении «атипичных» микроорганизмов с внутриклеточной локализацией (на долю которых приходится до 30% случаев ВП), наряду с высокой антипневмококковой активностью. Антибиотики группы макролидов в монотерапии предусмотрены для лечения нетяжелой ВП преимущественно у пациентов молодого и среднего возраста без серьезной сопутствующей патологии [9]. У госпитализированных пациентов макролиды могут применяться в комбинации с бета-лактамами антибиотиками [8]. Как показывают исследования, комбинированная АБТ, включающая бета-лактамы

и макролид, способствует улучшению клинических исходов заболевания и сокращению продолжительности пребывания пациентов в стационаре [10, 11]. Отличительной особенностью макролидов также является наличие иммуномодулирующего, мукорегулирующего и противовоспалительного эффектов [12].

**Общая характеристика джозамицина.** Джозамицин, природный 16-членный макролидный антибиотик, применяется в клинической практике с 1970 г. Механизм действия джозамицина, как и других макролидов, связан с нарушением синтеза белка в клетках чувствительных микроорганизмов вследствие обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосом.

По спектру действия и уровню активности *in vitro* джозамицин близок к другим макролидам [13]. Препарат оказывает преимущественно бактериостатическое действие, однако в отношении высокочувствительных возбудителей, при его высокой концентрации и при низкой микробной плотности возможен бактерицидный эффект [13].

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. Одним из наиболее значимых механизмов устойчивости к макролидам, характерным для *Streptococcus pneumoniae*, является модификация мишени вследствие метилирования аденина в 23S рРНК 50S-субъединицы рибосомы. Экспрессия генов резистентности, обуславливающих модификацию рибосом, может быть конститутивной и индуцибельной. 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 [14, 15].

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 В сохраняется [16, 17]. 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 [18, 19]. При этом важно отметить, что рутинная практика оценки активности макролидов в отношении стрептококков, осно-

ванная на определении чувствительности к эритромицину, не может достоверно отражать активность джозамицина.

Так, по данным многоцентрового исследования ПеГАС-II, среди клинических штаммов *S. pneumoniae* <1% были нечувствительными к 16-членным макролидам, в то время как резистентными к эритромицину, кларитро- и азитромицину были 6,6, 6,4 и 6,4% штаммов соответственно [20].

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

Другими достоинствами джозамицина, определяющими интерес к его применению при ВП, особенно у амбулаторных пациентов, являются стабильная биодоступность при пероральном приеме, создание высоких концентраций в бронхолегочной ткани, низкая частота лекарственных взаимодействий, а также хороший профиль безопасности [21, 22].

### **Материал и методы исследования**

Для оценки клинической, бактериологической эффективности, безопасности и переносимости джозамицина при лечении нетяжелой ВП в нескольких клиниках Москвы было проведено открытое проспективное несравнительное исследование.

В исследование включались амбулаторные или госпитализированные пациенты 18–70 лет с документированной клинически и рентгенологически ВП нетяжелого течения.

Критериями исключения являлись:

- наличие реакций гиперчувствительности на макролиды в анамнезе;
- беременность и кормление грудью;
- предшествующая эффективная АБТ по поводу данного эпизода ВП;
- высокий риск неблагоприятного исхода ВП (количество баллов по модифицированной шкале PORT >90);
- декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний, тяжелые нарушения функции печени;
- наличие других заболеваний органов дыхания, затрудняющих оценку течения ВП и трактовку результатов исследования;
- необходимость назначения парентеральных антибиотиков или более длительного курса АБТ;
- выделенные возбудители ВП, устойчивые к эритромицину;

– участие в других клинических исследованиях в течение предшествующих 6 месяцев.

После подписания информированного согласия, клинического и инструментально-лабораторного обследования пациентам, соответствующим критериям включения/исключения, назначался джозамицин в таблетках по 0,5 г каждые 8 ч независимо от приема пищи в течение 7–10 дней. В период исследования пациенты не получали других системных антибиотиков, но допускалось использование препаратов симптоматической терапии (НПВС, противокашлевых, муколитиков и др.) при клинической необходимости.

Всем пациентам проводилось обследование в соответствии с существующими стандартами диагностики и лечения ВП [7]. Исходно и в динамике выполнялось лабораторное обследование: общий анализ крови (количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ), биохимический анализ крови (уровень АЛТ, АСТ, содержание глюкозы, креатинина, мочевины, натрия), общий анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиографическое исследование, оценивались симптомы ВП, данные физикального исследования, АД, ЧСС, ЧДД, температура тела (двукратное измерение в сутки), определялась сатурация кислорода (SaO<sub>2</sub>).

Критериями для завершения АБТ являлись:

- нормализация температуры тела (в течение как минимум 3 последовательных дней);
- разрешение или значительная положительная динамика основных клинических симптомов ВП (кашель, одышка, плевральные боли, аускультативные признаки и т.д.);
- отсутствие признаков интоксикации;
- нормализация показателей в общем анализе крови.

Бактериологическое исследование мокроты проводилось до начала терапии, на третьи сутки и после завершения лечения исследуемым препаратом и включало посев на искусственные питательные среды для выделения и идентификации возбудителей и определение их чувствительности к пенициллину и эритромицину.

За клинически значимые принимали микроорганизмы, выделенные в количестве  $\geq 10^5$  КОЕ/мл. Чувствительность возбудителей к антибиотикам определялась диско-диффузионным методом. Интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с критериями Института по клиническим и лабораторным стандартам США [22].

Клиническая и бактериологическая эффективность терапии оценивалась в соответствии с критериями Европейского руководства по оцен-

ке противoinфекционных лекарственных средств [23].

Оценка клинической и бактериологической эффективности проводилась после завершения терапии и на 7–14-й день после приема последней дозы исследуемого препарата (контрольное обследование). Использовались следующие критерии оценки клинической эффективности:

- **выздоровление** – исчезновение всех симптомов и признаков ВП; пациент не нуждается в продолжении или смене АБТ; улучшение или отсутствие прогрессирования рентгенологических признаков ВП;

- **улучшение** – улучшение состояния, но без полного исчезновения всех признаков и симптомов заболевания, отмеченных перед началом исследования; пациент не нуждается в продолжении или смене АБТ; улучшение или отсутствие прогрессирования рентгенологических признаков ВП;

- **отсутствие эффекта** – отсутствие динамики симптомов заболевания или ухудшение состояния; необходимость назначения другого антибактериального препарата;

- **рецидив** – улучшение или исчезновение исходных симптомов с последующим их ухудшением или повторным появлением в течение 7–14 дней после завершения антибактериальной терапии;

- **невозможно оценить** – лечение исследуемым препаратом прекращено вследствие развития аллергической или других нежелательных реакций; прогрессирование другого инфекционного заболевания, требующего отмены терапии исследуемым препаратом.

При оценке бактериологической эффективности использовали следующие критерии:

- **эрадикация** – исчезновение первоначального возбудителя после лечения из места локализации инфекционного процесса;

- **предполагаемая эрадикация** – отсутствие материала для микробиологического исследования после лечения при условии положительного клинического эффекта;

- **персистенция** – сохранение первичного возбудителя к моменту завершения терапии в месте локализации инфекционного процесса;

- **суперинфекция** – появление в процессе лечения или после его окончания нового микроорганизма в месте первичной локализации инфекционного процесса, либо в другом месте, при сохранении клинических признаков инфекции;

- **колонизация** – исчезновение первичного возбудителя с появлением нового микроорганизма (в месте первичной локализации инфекции или в другом месте) в процессе лечения при условии

Таблица 1. **Общая характеристика пациентов с ВП**

| Показатель                      | Число больных | % от всех больных, включенных в исследование |
|---------------------------------|---------------|--|
| Мужчины/женщины                 | 47/41         | 46,6/53,4                                    |
| Возраст старше 65 лет           | 10            | 11,3   |
| Курение                         | 22            | 25   |
| Сопутствующие заболевания:      | 36            | 40,9   |
| сердечно-сосудистые заболевания | 15            | 17   |
| ХОБЛ                            | 7             | 7,9  |
| другие заболевания              | 14            | 15,9   |
| АБТ на догоспитальном этапе     | 36            | 40,9   |

Таблица 2. **Характеристика рентгенологических изменений у пациентов с ВП**

| Локализация поражения       | Число больных |
|-----------------------------|---------------|
| Односторонняя правое легкое | 53 (60%)      |
| Односторонняя левое легкое  | 27 (31%)      |
| Двусторонняя                | 8 (9%)        |

положительного клинического эффекта и отсутствия признаков инфекции.

За положительный бактериологический эффект принимали случаи эрадикации и предполагаемой эрадикации возбудителя из мокроты.

Оценка безопасности и переносимости терапии проводилась клинически и с помощью инструментально-лабораторных методов исследования. Все *нежелательные явления* (НЯ), наблюдавшиеся в процессе исследования, как связанные, так и не связанные с исследуемым препаратом, регистрировались в Индивидуальной регистрационной карте пациентов с указанием даты начала и окончания, связи с приемом исследуемого препарата, серьезности, степени выраженности, необходимости отмены джозамицина или дополнительной лекарственной терапии.

Переносимость исследуемого режима терапии оценивалась как хорошая при отсутствии НЯ или выявлении легких транзиторных НЯ, не требующих отмены препарата и медикаментозной коррекции.

При статистической обработке количественные признаки, соответствующие нормальному распределению, представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения, а признаки, отличающиеся от нормального распределения – в виде медианы, 25%-ного и 75%-ного квартилей; качественные признаки – в виде абсолютных чисел и долей (в %).

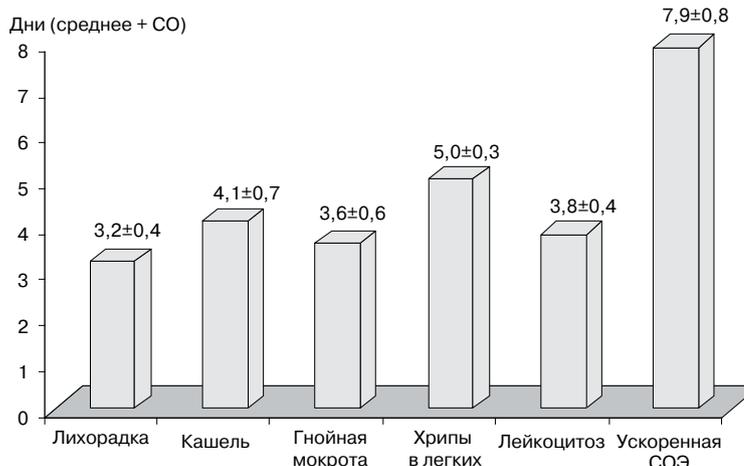
## Результаты исследования

### Клиническая эффективность

В исследование было включено 88 пациентов, средний их возраст составил  $45,5 \pm 13,7$  лет, из них 10 (11,3%) пациентов были старше 65 лет. Включенные в исследование пациенты не имели факторов риска (44,3%) или имели невысокий риск неблагоприятного прогноза ВП (55,7%).

В 36 (41%) случаях пневмония протекала на фоне сопутствующих заболеваний без признаков декомпенсации, чаще – заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИБС, артериальная гипертония и др.). Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Неэффективную АБТ до начала лечения джозамицином получали 36 (40,9%) пациентов. Среди препаратов, примененных в амбулаторных условиях, чаще других назначались таблетированный ампициллин (50%), доксициклин (8,3%), линкомицин (16,7%) и гентамицин (11,1%). Неэффективность догоспитальной АБТ можно объяснить присутствием в назначениях: нереконмендованных препара-



**Рис. 1.** Сроки исчезновения признаков ВП на фоне лечения джозамицином

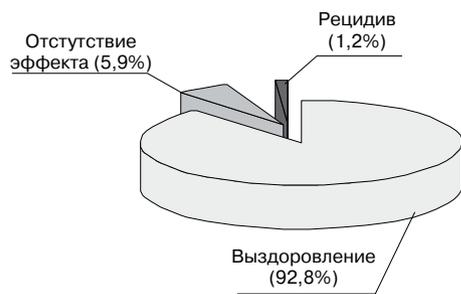
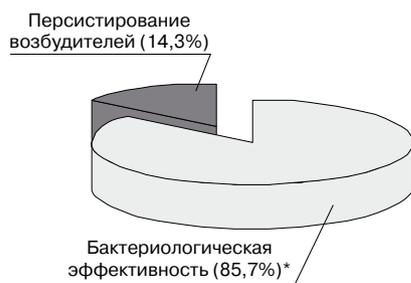


Рис. 2. Исходы лечения ВП на фоне применения джозамицина (% от клинически оцениваемых пациентов).



\* – эрадикация + предполагаемая эрадикация

Рис. 3. Бактериологическая эффективность джозамицина при ВП (% от пациентов с положительным результатом бактериологического исследования мокроты).

тов (гентамицин, цефазолин, ко-тримоксазол, линкомицин); антибиотиков, к которым высок уровень вторичной резистентности основных респираторных возбудителей (доксициклин, ко-тримоксазол); лекарственных форм с низкой биодоступностью (таблетированный ампициллин); неадекватных доз препаратов, а также низкой комплаентностью, связанной с частым дозированием препаратов (ампициллин) или необходимостью амбулаторно посещать процедурный кабинет для выполнения инъекций.

По данным рентгенологического исследования, у большинства пациентов отмечалось правостороннее поражение, не выходящее за пределы одной доли легкого (табл. 2).

Средняя продолжительность курса АБТ составила  $7,8 \pm 1,4$  дней. На фоне лечения джозамицином отмечалась довольно быстрая положительная динамика клинической симптоматики ВП и лабораторных изменений (рис. 1). Нормализация температуры тела наблюдалась в среднем через  $3,2 \pm 0,4$  дня, исчезновение кашля – на  $4,1 \pm 0,7$  день, аускультативных изменений – на  $5,0 \pm 0,3$  сутки терапии. Исчезновение воспалительных изменений в крови отмечалось в среднем на 4-е сутки приема исследуемого препарата.

Распределение клинических исходов лечения представлено на рис. 2. Клиническая эффективность джозамицина у пациентов с нетяжелой ВП оказалась высокой, составив 92,8%. У 5 пациентов клинический ответ был расценен как «отсутствие эффекта», у одного – как «рецидив». Отсутствие эффекта при применении джозамицина могло быть связано с пожилым возрастом пациентов и наличием хронической сопутствующей патологии – факторов, повышающих риск выявления грамотрицательных бактерий в качестве возбудителей ВП, в отношении которых маролиды неактивны. При бактериологическом исследовании у 2 из этих 5 пациентов не было выделено этиологически значимых возбудителей, а у 3 из них не было продукции мокроты. Пациенты с клинической неэффективностью джозамицина в качестве второго курса терапии получали парентеральные цефалоспорины II–III поколения, что сопровождалось положительной клинической динамикой.

Рецидив был зафиксирован у пациента 53 лет, госпитализированного в отделение общего профиля с ВП в области нижней доли левого легкого. Продолжительность заболевания на момент включения в исследование составляла 10 дней. Больной получал джозамицин в течение 10 дней с положительным эффектом. На третьи сутки после отмены препарата у пациента снова повысилась температура, усилилась одышка, появилась гнойная мокрота, что потребовало назначения дополнительной АБТ.

У 4 пациентов оценить эффект не представлялось возможным по причине отказа двух больных от дальнейшего лечения без объяснения причин, одного – в связи с возникшими нежелательными явлениями, у четвертого пациента отмечалась положительная клиническая динамика, однако, в связи с диагностированной ВИЧ-инфекцией, в соответствии с протоколом клинического исследования он был исключен из исследования.

### Бактериологическая эффективность

Анализ бактериологической эффективности выполнен у 76 (90,4%) из 84 пациентов, включенных в исследование (рис. 3). В результате микробиологического исследования мокроты до начала терапии джозамицином возбудитель был выявлен у 42 (55,3%) из 76 пациентов. Спектр микроорганизмов, выделенных в диагностически значимом титре ( $\geq 10^5$  КОЕ/мл), представлен в табл. 3. У всех пациентов была выявлена монокультура. Все штаммы *S. pneumoniae* и *S. aureus* были чувствительны к эритромицину, штаммы *Haemophilus influenzae* характеризовались промежуточной резистентностью. Бактериологическая эффективность препа-

Таблица 3. Микроорганизмы, выявленные у пациентов с ВП

| Микроорганизмы                  | Количество штаммов |
|---------------------------------|--------------------|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 23 (54,8%)         |
| <i>Staphylococcus aureus</i>    | 9 (21,4%)          |
| <i>Haemophilus influenzae</i>   | 4 (9,5%)           |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>    | 3 (7,15%)          |
| <i>Proteus mirabilis</i>        | 3 (7,15%)          |

Таблица 4. Частота и характеристика НЯ на фоне терапии джозамицином при ВП

| Нежелательные явления | Количество случаев НЯ |
|-----------------------|-----------------------|
| Диарея                | 3 (3,4%)              |
| Тошнота               | 1 (1,1%)              |
| Рвота                 | 1 (1,1%)              |
| Горечь во рту         | 1 (1,1%)              |
| Изжога                | 1 (1,1%)              |
| Всего                 | 7 (8%)                |

рата (эрадикация и предполагаемая эрадикация) составила 85,7% (см. рис. 3).

### Переносимость и безопасность терапии

Переносимость терапии была оценена как хорошая у 98,9% пациентов. Легкие НЯ, возможно связанные с исследуемым препаратом, зарегистрированы у 8% пациентов. Структура НЯ представлена в табл. 4. Отмена препарата потребовалась только в одном случае у пациента с изжогой. Отмеченные НЯ исчезали в течение 1–2 дней после окончания курса лечения, не требовали каких-либо дополнительных обследований и медикаментозной коррекции. Ни в одном случае не было зарегистрировано серьезных НЯ или значимых изменений лабораторных показателей.

В течение всего периода лечения и последующего наблюдения не было отмечено каких-либо лекарственных взаимодействий между джозамицином и другими лекарственными препаратами.

### Обсуждение результатов исследования

Результаты исследования свидетельствуют о высокой клинической и бактериологической эффективности джозамицина при лечении нетяжелой ВП у лиц молодого и среднего возраста без серьезных сопутствующих заболеваний и факторов риска неблагоприятного прогноза. Этот факт также находит подтверждение в литературе при анализе ранее выполненных исследований.

В частности, в исследовании J.Mensa и соавт. у пациентов с ВП, предположительно вызванной «атипичными» возбудителями (у 33% пациентов этиология была подтверждена серологически, выявлены *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia psittaci* и *Coxiella burnetii*), на фоне терапии джозамицином в 100% случаев наблюдалось выздоровление без последующих рецидивов заболевания [24]. При этом средняя продолжительность применения джозамицина составила 9 дней.

Сходные результаты отмечены и в исследовании D. Grendel и соавт., где джозамицин показал высокую эффективность при лечении ВП у детей в случае назначения в качестве препарата второй линии при неэффективности стартовой терапии бета-лактамами антибиотиками [25].

Высокая клиническая эффективность короткого 5-дневного курса джозамицина в суточной дозе 2 г в режиме двукратного приема была также отмечена при лечении нетяжелой ВП у пациентов моложе 60 лет без факторов риска граммотрицательных возбудителей в этиологии ВП [26]. У всех 84 пациентов наблюдалось разрешение ВП, не было зарегистрировано ни одного случая рецидива заболевания. Авторы отметили быстрое разрешение клинических симптомов ВП на фоне применения джозамицина и высокую комплаентность пациентов к проводимой терапии.

Вряде исследований джозамицин продемонстрировал сравнимую эффективность с другими препаратами, традиционно применяемыми при лечении ВП. Так, в клиническом исследовании у 72 взрослых госпитализированных пациентов, получавших кларитромицин 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 [27].

В постмаркетинговом исследовании Lozano R. и соавт. эффективность джозамицина при лечении ВП достигала 96,5%; исследователи отметили хорошую переносимость препарата и быстрое развитие клинического эффекта [28].

Опыт успешного применения джозамицина, накопленный к настоящему времени, а также результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что джозамицин обладает высокой эффективностью при ВП, и, наряду с другими макролидами, может рассматриваться как опция для терапии при нетяжелом течении заболевания у лиц молодого и среднего возраста при отсутствии факторов риска осложненного течения заболевания.

## Выводы

1. Джозамицин при приеме в дозе 0,5 г 3 раза в сутки в течение 7–10 дней у пациентов с нетяжелой ВП без факторов риска неблагоприятного прогноза характеризовался высокой клинической (92,8%) и бактериологической эффективностью (85,7%).

2. Джозамицин в вышеуказанном режиме обладал благоприятным профилем безопасности, не

вызывал серьезных НЯ и изменений лабораторных показателей; отмечавшиеся НЯ в большинстве случаев имеют легкий транзиторный характер и не требуют отмены препарата.

3. Для достижения оптимального эффекта лечения ВП джозамицин целесообразно использовать у пациентов молодого и среднего возраста без серьезной сопутствующей патологии и с низкой вероятностью грамотрицательной этиологии заболевания.

## Литература

1. Чучалин А.Г. Пульмонология. Белая книга. Москва; 2003.
2. Ноников В.Е. Диагностика и лечение атипичных пневмоний. *Consilium Medium* 2001; 3(3):138-140.
3. Зубков М.Н., Стецюк О.У., Козлов Р.С., Страчунский Л. С. Этиология и микробиологическая диагностика внебольничных пневмоний. В кн.: Пневмония. Под ред. Чучалина А.Г., Синопальникова А.И., Чернеховской Н.Е. Москва: Экономика и информатика; 2002.
4. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000; 31:347-82.
5. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56(Suppl. IV):1-64.
6. Mandell L.A., Bartlett J.G., Dowell S.F., et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1405-33.
7. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Москва; 2006.
8. Bryskier A., Butzler J.-P. Macrolides. In: Finch R.G., Greenwood D., Norrby S.R., Whitley R.J., editors. *Antibiotic and Chemotherapy. Anti-infective agents and their use in therapy*. Churchill Livingstone, 8<sup>th</sup> Ed., 2003, p. 310-325.
9. Stahl J.E., Barza M., Desjardin J., et al. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159:2576-80.
10. Martinez J.A., Horcajada J.P., Almela M., et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36:389-95.
11. Синопальников А.И. Новые горизонты применения макролидов при инфекциях дыхательных путей. *Материалы XIV конгресса ЕССМID. Российские медицинские вести* 2004; 9(2):16-22.
12. Попкова А.М., Верткин А.Л., Колобова С.В. Макролиды (монография). Москва; 2000.
13. Sauermann R., Gattringer 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; 51:53-7.
14. Buxbaum A., Forsthuber S., Graninger W., et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Austria. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:247-50.
15. Giovanetti E., Brensiani A., Burioni R., et al. A novel efflux system in inducibly erythromycin-resistant strains of *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3750-5.
16. Nicaido H., Zgurskaya H.I. Antibiotic efflux mechanism. *Curr Opin Infect Dis* 1999; 12:529-36.
17. 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.
18. 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; 42:729-34.
19. 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.
20. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич; 1998.
21. Privitera G., Bonino S., Del Mastro S. Clinical multicentre trial with josamycin propionate in paediatric patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 1984; 4:201-7.
22. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Eighth informational supplement. NCCLS Document M 100-S8. West Valley Road, Wayne, Pennsylvania; 1998.
23. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных лекарственных средств. Под ред. Beam T.R. Jr., Gilbert D.N., Kunin C.M. Смоленск: Амипрес; 1996.

24. Mensa J., Trilla A., Tarello I., et al. Treatment of atypical pneumonia with josamycin. *Med Clin (Barc)* 1989; 92:285-87.
25. 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; 16:388-91.
26. Mensa J., Trilla A., Moreno A., et al. Five-day treatment of non severe community-acquired pneumonia with josamycin. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31:749-54.
27. Straneo J., Scarpazza G. Efficacy and safety of clarithromycin versus josamycin in the treatment of hospitalized patients with bacterial pneumonia. *J Int Med Res* 1990; 18:164-70.
28. Lozano R., Balaguer A. Josamycin in the treatment of bronchopulmonary infections. *Clin Ther* 1991; 13:181-288.