

Представляется, что сходную природу могут иметь и вспышки БА, зарегистрированные в России. К таким вспышкам следует отнести эпизоды коллективной заболеваемости БА в 1981—1987 гг. в городах Кириши, Ангарск и Волгоград. Общим для этих эпидемий является тот факт, что они произошли в городах с развитой микробиологической промышленностью по производству искусственного белка. Технология производства основана на колонизации грибка *Candida gilarmondii*, продуктом жизнедеятельности которого является белок паприн. В описанных городах зарегистрирована высокая концентрация гриба и продукта его жизнедеятельности в атмосфере производственной площадки и жилого массива, отстоящего на 3—5 километров. Проведение аллергологического обследования заболевших лиц показало, что большинство пациентов сенсибилизированы белком паприном. Другая особенность описываемых эпидемий состоит в том, что все они произошли в осенний период. Холодная сырая погода осени играла важную роль провоцирующего фактора. С изменением технологии производства резко снизился уровень заболеваемости БА среди взрослого

населения этих регионов. В то же время сохраняется высокой и даже имеет тенденцию к росту заболеваемости среди детей.

Хочется отметить, что проблема расшифровки механизмов эпидемий БА остается открытой. Во многих случаях ученые лишь предполагают, но не могут выделить ведущий этиологический фактор. Следует отметить, что большинство зарегистрированных вспышек исследуют ретроспективно, чаще всего они связаны как с техногенными аэрополлютантами (SO₂, NO₂, озон), так и высокой аллергенной нагрузкой на органы дыхания. Практически во всех случаях эти вспышки формировались на фоне благоприятных метеоусловий, характеризовавшихся отсутствием достаточных ветров и аэрации регионов. Анализ эпидемий БА позволяет констатировать, что вспышки болезни наиболее характерны для крупных индустриальных и аграрных городов и, следовательно, связаны с урбанизационной деятельностью человека. Знание эпидемий и расшифровка их механизмов позволит избежать подобных медико-экологических катастроф в дальнейшем.

Поступила 05.11.96.

Новое о лекарственных препаратах

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.233/.24-053.2-085.33

Г.А.Самсыгина, Н.П.Брашнина, О.Ф.Выхристюк

РУЛИД (РОКСИТРОМИЦИН) В АМБУЛАТОРНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

Кафедра детских болезней № 1 Российского государственного медицинского университета, Москва

Рулид (рокситромицин) относится к новому поколению макролидных антибиотиков—полусинтетическим макролидам, существенно отличающимся от широко известных эритромицина, олеандомицина, а также от появившегося сравнительно недавно сумамеда (азитромицина). В отличие от эритромицина и олеандомицина рулид обладает бактерицидным эффектом, что значительно повышает его результативность в лечении бактериальной инфекции. Причем, что особенно важно, он эффективен в отношении таких возбудителей, как хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, легионеллы, палочка дифтерии, листерии, а также в отношении возбудителей с высокой бета-лактамазной активностью, включая стафилококки и стрептококки, в частности *Str.pneumonia* [3,4,5]. В отличие от сумамеда рулид присутствует в плазме крови в более высокой концентрации, что обеспечивает его эффективность при бактериемии [3].

В работах конца 80-х годов [2] отмечалось абсолютное преобладание пневмококков в этиологии бронхитов и пневмоний у детей. В этиологии ангин, хронического тонзиллита и синуситов основное место отводилось также стрептококкам и их сочетанию со стафилококками. Этим обосновывалась необходимость преимущественного применения в лечении заболеваний респираторного тракта антибиотиков пенициллинового ряда, а позже — цефалоспоринов [1,2].

В течение последнего десятилетия, особенно по данным зарубежной литературы, отмечается значительное расширение спектра возбудителей внебольничных заболеваний респираторного тракта [6,7]. Возросла роль так называемых внутриклеточных возбудителей — хламидий, микоплазм, а также бета-лактамазоактивной гемофильной палочки, которые вместе составляют до 25—30% от всех случаев заболеваний.

Клиническая эффективность рулида (%)

| Заболевания | Выздоровление | Улучшение | Прекращение лечения | Отсутствие эффекта |
|---|---------------|-----------|---------------------|--------------------|
| Ангина | 83,4 | 100 | 16,6 | 0 |
| Обострение хронического тонзиллита, аденоидита, фарингита | 83,4 | 100 | 16,6 | 0 |
| Гайморит | 40 | 30 | 20 | 10 |
| Бронхит | 87,5 | 100 | 9,6 | 2,9 |
| Пневмония | 100 | 0 | 0 | 0 |
| Всего... | 91,5 | 97,8 | 8,5 | 2,4 |

Примечание. Ухудшения состояния больных при лечении рулидом не было.

Это и явилось причиной того, что внимание врачей и исследователей вновь обратилось к, казалось, уже забытым антибиотикам макролидного ряда.

В этом плане новое поколение макролидов представляет особый интерес в связи с их выраженной способностью накапливаться в тканях, в том числе и в тканях лимфоидной и ретикулогистиоцитарной систем организма, и тем самым более эффективно воздействовать на внутриклеточных возбудителей.

В сравнении с другими новыми макролидами рулид характеризуется довольно высокой биодоступностью, и поэтому его концентрация в крови и тканях при приеме внутрь быстро достигает терапевтического уровня. Кроме того, он отличается длительным периодом выведения из организма, что позволяет назначать его два раза в сутки в отличие от прочих макролидов. Это также весьма удобно в педиатрической практике, особенно в амбулаторных условиях и у детей раннего возраста.

Основные опубликованные данные по применению рулида касаются главным образом взрослого контингента больных [3]. В России исследование эффективности рулида в педиатрической практике проводилось в 1995 г. в многоцентровом открытом исследовании в ряде клиник, в число которых входила и наша клиника детских болезней № 1 РГМУ.

Для оценки эффективности препарата, его переносимости, частоты побочных проявлений рулид был использован с октября 1995 по март 1996 гг. при лечении в амбулаторных условиях 82 детей в возрасте от 4 до 15 лет (40 мальчиков и 42 девочки) с бактериальными или вирусно-бактериальными заболеваниями верхних (ВОДТ) и нижних отделов дыхательного тракта (НОДТ): 40 детей были дошкольного возраста (мальчиков — 22, девочек — 18) и 42 — в возрасте от 7 до 15 лет (соответственно мальчиков — 18 и девочек — 24). Средний возраст составил 5,1 года в группе дошкольников и 11,4 года в группе школьников.

Как указывалось выше, наблюдение, обследование и лечение детей проводилось в амбулаторных условиях. Обследование включало, помимо физикального исследования, рентгенографию придаточных полостей носа и грудной клетки (при показаниях), анализ пери-

ферической крови, реакцию Манту (при показаниях), функциональные пробы при обструктивном синдроме, посев из зева на палочку дифтерии при ангине.

Заболевания ВОДТ были диагностированы у 42 детей: ангина — у 14, обострение хронического тонзиллита, аденоидита, фарингита — у 18, гайморит — у 10 детей. В 5 случаях имело место сочетание гайморита с аденоидитом или тонзиллитом. Диагноз аденоидита и гайморита подтвержден рентгенологическим обследованием больных.

У 40 детей диагностированы заболевания НОДТ — острый бронхит и пневмония (35 и 5 больных соответственно). Диагноз основывался на клинических данных и результатах рентгенологического обследования. В 6 случаях имело место затяжное течение острого бронхита (длительность заболевания составила от 3 до 8 недель), в 4 случаях диагностирован острый обструктивный бронхит, в 1 — острый обструктивный бронхиолит. У 1 ребенка отмечено сочетание острого бронхита и ларингита, у 9 — острого бронхита с обострением тонзиллита или фарингитом, в 2 наблюдениях — сочетание бронхита с гайморитом. У одного из детей с признаками бронхиальной обструкции проведение функциональных проб выявило скрытый бронхоспазм, у остальных — изменения не были выявлены. В одном случае острый бронхит развился на фоне бронхолегочной дисплазии.

У 5 детей клиническая и рентгенологическая картина заболевания позволила установить диагноз полисегментарной бронхопневмонии. Причем в 1 случае (больная Н-ва, 8 лет) это была третья пневмония в течение текущего года. Заболевание характеризовалось отсутствием температурной реакции и слабо выраженными симптомами интоксикации при типичных физикальных и рентгенологических признаках полисегментарной бронхопневмонии справа.

При наличии кашля, наряду с рулидом, назначался бронхолитик ацетилцистеин в возрастных дозировках. Другие препараты больным, в том числе с пневмонией и обструктивными бронхитами и бронхиолитом, не применялись.

Суточная доза рулида для детей дошкольного возраста составляла 100 мг (1 таблетка по 50 мг 2 раза

в сутки), кроме двух больных, которые получали 200 мг в сутки. Последнее было обусловлено избыточной массой тела: 24 кг и 26 кг при росте 134 см. Доза препарата у этих детей составила 8,3 и 8,0 мг/кг массы при средней дозе в группе детей дошкольного возраста 5,1 мг/кг или 2,6 мг/кг на прием.

У детей школьного возраста суточная доза, за исключением 4 наблюдений, составила 200 мг. В 1 случае повышение суточной дозы до 300 мг в сутки было обусловлено подозрением на дифтерию зева и в 3 — повышенным физическим развитием больных: масса тела соответственно 46, 53 и 65 кг при росте 160—163 см. В пересчете на кг массы эти дети получили 5,5 мг рулида в сутки и 2,75 мг/кг на прием при средней суточной дозе в группе школьников — 6,5 и 3,25 мг/кг на прием. Препарат больные получали также 2 раза в сутки в таблетках, содержащих 100 мг.

Давность заболевания у 60 из 82 больных к началу терапии рулидом не превышала 5 дней, в среднем 3,7 дня. В течение этого времени дети не получали каких-либо антибиотиков. В основном проводилась посиндромная терапия — жаропонижающие, муколитические и отхаркивающие средства. Но у 22 детей давность заболевания составила от 7 до 60 дней, в среднем — 19,8 дня. В течение этого периода больные уже получили 1—2 курса антибактериальных препаратов, в основном полусинтетических пенициллинов (ампициллин, оспен), причем в 4 случаях — повторно, в 3 случаях — цефалоспорины и в 3 случаях — бисептол. Эффект от предшествующей антибактериальной терапии отсутствовал.

Оценка эффективности рулида проводилась на основании сроков исчезновения признаков болезни: нормализация температуры; исчезновение кашля, одышки, болезненности при глотании; купирование физикальных изменений; улучшение общего состояния и нормализация рентгенологической картины. Результаты оценивались по следующим критериям: “выздоровление”, “улучшение”, “отсутствие изменений”, “ухудшение”, а также “прекращение лечения” при неэффективности или непереносимости. Также оценивался лечеб-

ный эффект, достигнутый в течение первых 5 дней терапии, как “отличный”, “хороший”, “удовлетворительный” и “отрицательный”.

Родители детей были оповещены о характере проводимых испытаний, возможных побочных проявлениях и давали письменное согласие на использование препарата.

При применении рулида в амбулаторном лечении заболеваний ВОДТ и НОДТ у детей в 97,8% случаев отмечалось улучшение состояния больных (табл.1).

Тем не менее, выздоровление было достигнуто лишь в 91,5%, так как в 7 случаях лечение рулидом было прекращено родителями детей из-за появления побочных явлений (в 5 случаях) или врачом из-за неэффективности препарата (в 2 случаях).

В 2,4% случаев лечебный эффект рулида отсутствовал. Это потребовало смены препарата. В обоих случаях был назначен цефалоспорин 2-го поколения, который дал быстрый положительный клинический эффект. Таким образом, в целом эффективность рулида при эмпирическом его назначении при заболеваниях дыхательного тракта у детей составила 97,8%.

Эффективность рулида при различных нозологических формах заболеваний респираторного тракта у детей представлена в табл.1. Наибольший клинический эффект был достигнут у больных НОДТ — при пневмонии и бронхите, в том числе и при обструктивном. При пневмонии выздоровление было достигнуто во всех случаях, причем у 2 из 5 детей клиническое выздоровление зарегистрировано к 5-му дню лечения, у 3 — к 7—10-му дням терапии. Каких-либо побочных проявлений в этой группе больных отмечено не было.

При остром бронхите клиническое улучшение наблюдалось у всех больных, но в 12,5% случаев терапия была прекращена по разным причинам. Необходимо отметить, что при лечении рулидом было достигнуто выздоровление в случаях обструктивного бронхита и бронхиолита, а также в случае развития бронхита на фоне бронхолегочной дисплазии без применения бронхолитиков.

В отличие от пневмонии лечение бронхитов в 87,5% случаев продолжалось не более 5 дней. В одном случае лечение составляло 4 дня и было прекращено родителями в связи с явным улучшением состояния ребенка. В эту группу с отличным результатом лечения вошел и больной, у которого бронхит развился на фоне бронхолегочной дисплазии, сформировавшейся как осложнение длительной (21 день) искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде (табл.2).

Среди заболеваний ВОДТ наибольший терапевтический эффект был получен при лечении ангины, обострения хронического тонзиллита, аденоидита и фарингита, наименьший — при гайморите, хотя и в данном случае положительная динамика зарегистрирована в 60% наблюдений.

Оценка эффективности рулида на основании длительности курса лечения показала, что в целом при заболеваниях дыхательного тракта у детей, независимо от возраста, в 62,5% случаев достаточно 5-дневного курса для достижения излечения. В проведении терапии более 5 дней (до 14 дней) нуждались

Т а б л и ц а 2

Эффективность рулида, оцененная по длительности терапии (%)

| Заболевания | Отличная | Хорошая | Удовлетворительная |
|---|----------|---------|--------------------|
| Ангина | 89,4 | 0 | 0 |
| Обострение хронического тонзиллита, аденоидита, фарингита | 40,0 | 50,0 | 10,0 |
| Гайморит | 20,0 | 60,0 | 15,0 |
| Бронхит | 66,7 | 16,1 | 5,5 |
| Пневмония | 33,4 | 66,6 | 0 |
| Всего... | 61,0 | 26,8 | 2,5 |

П р и м е ч а н и е. Отрицательных результатов не было.

25% больных. У 12,5% курс лечения был короче 5 дней, что было связано с различными причинами — побочными проявлениями, отсутствием эффекта или, наоборот, значительным улучшением состояния здоровья ребенка.

Отличный клинический эффект, то есть практически полное выздоровление в течение 5 дней лечения, был получен у значительного большинства больных ангиной (см. табл.2). При обострении хронического процесса в носоглотке и гайморите чаще отмечался хороший и удовлетворительный результат, то есть, другими словами, требовался более длительный курс терапии — от 7 до 14 дней. Анализ полученных данных показал, что в терапии свыше 5 дней в основном нуждались дети, у которых заболевания характеризовались затяжным или рецидивирующим течением.

При бронхите в 2/3 случаев был отмечен отличный результат терапии. Это было характерно для простого острого бронхита. Хороший и удовлетворительный результат наблюдался главным образом у детей с рецидивирующим бронхитом или при затяжном течении острого бронхита. При пневмонии преобладающим был хороший результат, то есть длительность терапии в основном составляла до 10 дней.

Таким образом, почти в 2/3 случаев заболеваний респираторного тракта у детей рулид оказывал необходимый терапевтический эффект при применении его в течение 5 дней. Как правило, это наблюдалось при остром течении заболевания. Исключение составили случаи пневмонии, где при наличии острого процесса длительность курса лечения в основном составляла 7—10 дней. В пролонгированном курсе терапии, от 7 до 14 дней, нуждались дети, страдающие рецидивирующим заболеванием или заболеванием с затяжным течением.

Характеризуя динамику симптомов при проведении терапии рулидом можно отметить следующее: лихорадка (свыше 38,5°C) исчезала ко 2-му дню лечения (в среднем через 26,5 часа от начала приема рулида), кашель при бронхите и пневмонии купировался к 3—5-му дню (в среднем к 4,8 дня), диспноэ исчезало через 1—3 дня (в среднем через 2,6 дня), улучшение общего состояния отмечалось к 3-му дню лечения.

Изменения характера дыхания в легких и хрипы переставали определяться в основном к 4—7-му дням терапии (в среднем через 3,5 дня). Налеты на миндалинах при ангинах исчезали на 2—3-и сутки лечения, но у больных с обострением хронического тонзиллита и аденоидита патологические изменения держались значительно дольше — до 5—12 дней, в среднем 10,6 дня. У этих же больных отмечалось более медленное сокращение размеров миндалин, тонзиллярных лимфоузлов и очищение лакун. Такая же динамика была при гайморите.

Побочные эффекты терапии рулидом были зарегистрированы у 6,1% (5) леченых детей, что совпадает с частотой побочных проявлений у взрослых пациентов [3]. Они характеризовались появлением жалоб на тошноту (5), рвоту (2), учащением стула (2).

Аллергических высыпаний не отмечено. Во всех случаях побочные эффекты появлялись после приема второй таблетки препарата, то есть в конце 1-го — на 2-й день терапии. Прекращение приема препарата приводило к исчезновению этих симптомов, и дополнительной терапии не требовалось.

Отказа со стороны детей от приема рулида из-за его органолептических свойств не было отмечено ни в одном случае.

Необходимо отметить, что побочные эффекты препарата и степень их выраженности не зависели от суточной и разовой дозы, дозы в расчете на кг массы тела ребенка. Видимо, развитие побочных явлений в первую очередь отражало реакцию организма на макролиды как определенную химическую группу препаратов. Наряду с этим, мы отметили, что побочные проявления наблюдались только у детей старшей возрастной группы. Нельзя исключить, что преобладание побочных эффектов у детей старшего возраста обусловлено более высокой частотой заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей этого возрастного периода по сравнению с более младшими детьми.

З а к л ю ч е н и е

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что новый полусинтетический макролидный антибиотик рулид (рокситромицин) является высокоэффективным препаратом для лечения в амбулаторных условиях заболеваний респираторного тракта у детей.

Его эффективность при эмпирическом назначении, по нашим данным, достигает 91,5%. Отсутствие эффекта, потребовавшее смены антибиотика, отмечено лишь в 2,4% случаев, а в 6,1% случаев лечение было прекращено на вторые сутки в связи с появлением побочного действия препарата, обусловленного прокинетическим действием рулида на желудочно-кишечный тракт. Побочные явления чаще наблюдались у детей старше 6 лет.

Длительность терапии рулидом детей с заболеваниями респираторного тракта определяется характером патологии, особенностями течения заболевания, его продолжительностью до начала лечения и не зависит от возраста больного. У 62,5% больных длительность терапии рулидом не превышала 5 дней, что соответствует количеству препарата в одной упаковке.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Таточенко В.К.* // Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей: Справочник.— М., 1996.— С.112.
2. *Таточенко В.К., Рачинский С.В., Споров О.А.* Острые заболевания органов дыхания у детей.— М.: Медицина, 1981.— С.206.
3. *Яковлев С.В., Яковлев В.П.* // Рокситромицин (рулид). Новый макролидный антибиотик.— М., 1995.— С.103.
4. *Bazet P., Blanc F., Chumderpadetsuk S.* // Br. J. Clin. Pract.— 1988.— Vol.42, Suppl.55.— P.117—118.
5. *Cooper B., Mullins P., Jones M., Lang S.* // Drug Invest.— 1994. Vol.7.— P.299—314.
6. *Fuertes Y.* Roxithromycin in the treatment of respiratory tract infection in children // 19 International Congress of Chemotherapy, 19-th: Abstracts.— Montreal, 1995.— № 2044.