

# Итоговый анализ данных по программе АРИГАТО

**Назначение и проведение антибактериальной терапии при различных инфекционных заболеваниях требует от врача принятия комплекса мер, причем каждое из его решений определяет эффективность лечения.**

При назначении антибиотиков, по нашему мнению, врач, как правило, должен придерживаться такого основного алгоритма:

- выбор стартового антибиотика для эмпирической антибактериальной терапии;
- определение дозы и пути введения препарата;
- оценка эффективности первоначального антибиотика;
- адекватная замена неэффективного антибактериального средства;
- определение продолжительности антибиотикотерапии;
- рассмотрение возможности ступенчатой антибактериальной терапии;
- обоснование необходимости комбинированной антибиотикотерапии;
- оценка токсичности и переносимости антибиотика.

В современных рыночных условиях с учетом нормативно-правовой регуляции взаимоотношений между производителями и потребителями медицинских и фармацевтических услуг наблюдаются значительные изменения. Сегодня речь идет уже не о «больных», а о полноправных «потребителях медицинских и фармацевтических услуг». Для них не имеет значения, кто руководит лечебным учреждением; они заинтересованы в получении наилучшей

и наиболее безопасной медицинской и фармацевтической помощи.

Для решения задач оценки эффективности, качества и безопасности медицинских и фармацевтических услуг в регионах была спланирована «Наблюдательная программа эпидемиологии использования Флемоклава Солютаб в оториноларингологии – АРИГАТО». Основные цели и задачи программы:

1. Изучить показания к назначению Флемоклава Солютаб среди оториноларингологов в амбулаторной практике в различных регионах Украины.
2. Охарактеризовать категорию пациентов (демографические характеристики, доля лиц с осложненным течением заболевания, хроническими сопутствующими патологиями, предшествующей антибактериальной терапией), которым назначается Флемоклав Солютаб в амбулаторной практике.
3. Изучить предпочитаемые способы приема препарата при амбулаторном лечении инфекций в оториноларингологии.
4. Определить длительность приема Флемоклава Солютаб при амбулаторном лечении различных инфекций ЛОР-органов с учетом наличия осложнений и хронических сопутствующих заболеваний.
5. Оценить клиническую эффективность и переносимость препарата при

амбулаторном лечении различных инфекций в оториноларингологии.

6. Проанализировать структуру других антибактериальных препаратов, кроме Флемоклава Солютаб, назначения для лечения инфекций верхних дыхательных путей (ВДП) и ЛОР-органов.

Следует отметить, что клиническое исследование такого формата среди оториноларингологов в Украине проведено впервые.

## Материалы и методы

### Характеристика исследования

Дизайн – проспективное многоцентровое наблюдательное клинико-эпидемиологическое исследование. В исследование включали взрослых пациентов с инфекцией ВДП или ЛОР-органов, соответствующим следующим критериям:

- наличие показаний для системной антибактериальной терапии;
- возможность перорального приема антибактериальных препаратов и лечения в амбулаторных условиях;
- целесообразность, по мнению врача, назначения в качестве стартовой терапии амоксициллина/клавуланата;
- отсутствие противопоказаний к назначению Флемоклава Солютаб.

В ходе исследования использовали амоксициллин/клавуланат (Флемоклав Солютаб, «Астеллас Фарма») в форме диспергируемых таблеток, содержащих 500/125 мг или 875/125 мг амоксициллина и клавулановой кислоты соответственно. Режим приема препарата и длительность лечения определялись врачом индивидуально с учетом возраста больного и тяжести инфекции.

В период с декабря 2009 по март 2010 года в программе АРИГАТО приняли участие 285 оториноларингологов из 18 областей Украины и АР Крым. Всего было пролечено 10 109 больных с различными патологиями ЛОР-органов, которые нуждались в антибиотикотерапии (таб.).

На каждого пациента заполнялась специально разработанная индивидуальная регистрационная карта (ИРК) с указанием его демографических характеристик, режима приема Флемоклава Солютаб, эффективности и переносимости лечения. В случае назначения дополнительных курсов антибактериальных средств регистрировалось торговое наименование препарата, режим его применения, длительность терапии.

Участие врачей в исследовании было добровольным. Все процедуры, график визитов определялись рутинной клинической практикой в каждом центре и не регламентировались данным протоколом. Заполненные и проверенные локальным координатором исследования ИРК передавались для последующей обработки и статистического анализа. Все собранные карты поступили координатору исследования для представленного ниже анализа.

### Критерии оценки клинической эффективности

• Выздоровление – полное исчезновение клинических симптомов инфекции ВДП и ЛОР-органов, пациенту не требуется назначения альтернативной системной антибактериальной терапии.



С.М. Пухлик

• Улучшение – значительное уменьшение выраженности клинических симптомов инфекции ВДП и ЛОР-органов до состояния, при котором больной не нуждается в продолжении системной антибактериальной терапии и/или назначении других антибиотиков.

• Отсутствие эффекта – отсутствие положительной динамики, прогрессирование основных симптомов инфекции ВДП и ЛОР-органов и/или развитие осложнений.

• Неопределенный результат – невозможность по определенным причинам интерпретировать результаты лечения ни как выздоровление/улучшение, ни как клиническую неэффективность (например, в случае досрочной отмены препарата в связи с развитием нежелательного явления, невозможности оценки в связи с неявкой пациента на контрольное обследование).

### Критерии оценки переносимости

• Очень хорошая – отсутствие нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии исследуемым препаратом и наблюдения за пациентом.

• Удовлетворительная – легкие транзиторные НЯ, которые не потребовали отмены исследуемого препарата.

• Плохая – умеренно выраженные или выраженные НЯ, которые потребовали отмены исследуемого препарата и/или назначения дополнительных методов обследования, корректирующей терапии.

• Невозможно оценить – указывается в том случае, когда оценка переносимости терапии невозможна (например, когда пациент не завершил назначенный курс лечения и не явился на контрольное обследование).

НЯ – любое неблагоприятное явление, а также клинически значимые отклонения лабораторных показателей, возникающие у пациента во время проведения клинического исследования, независимо от наличия/отсутствия их связи с приемом исследуемого препарата (по мнению исследователя).

По степени тяжести НЯ можно разделить на три группы:

• легкие – не прогрессирующие, вызывающие минимальную степень дискомфорта;

• средние – значительно, но не полностью нарушающие обычную повседневную активность;

• тяжелые – реакции, полностью или очень значительно нарушающие повседневную активность.

Степень достоверности связи НЯ с исследуемым препаратом определяли таким образом:

• нет связи – имеются четкие доказательства отсутствия связи НЯ с исследуемым препаратом;



## ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ®

амоксициллин / клавулановая кислота, 125/31,25 мг; 250/62,5 мг; 500/125 мг; 875/125 мг



- Защищенный аминопенициллин в инновационной лекарственной форме
- Лекарственная форма Солютаб обеспечивает стабильно высокую биодоступность амоксициллина и минимальную вариабельность всасывания клавулановой кислоты<sup>1</sup>
- Достоверно снижает частоту нежелательных реакций со стороны ЖКТ, в том числе антибиотик-ассоциированной диареи<sup>2</sup>



1. Scazzetti H, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2001; 39(2): 75-82.  
2. Корнеев С.И. Клиническая фармакология и терапия. 2006;15(4): 1-4.  
Гуваев И.А., Козлов Р.С. Пульмонология 2008; 2: 73-80.



• сомнительная связь — нет четкой временной связи с приемом препарата, присутствуют другие факторы (прием лекарств или химических веществ, наличие сопутствующих заболеваний), которые могут быть причиной их возникновения;

• возможная связь — развитие НЯ по времени совпадает с приемом препарата, но также может быть обусловлено наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств или химических соединений.

• вероятная связь — НЯ по времени совпадает с приемом препарата, вряд ли обусловлена сопутствующими заболеваниями или другими факторами; выраженность НЯ уменьшается с отменой препарата, ответная реакция на повторное введение не известна.

• неизвестно — нет достаточного количества данных о причинной связи НЯ с приемом препарата.

При возникновении у пациента любого НЯ необходимо было заполнить форму регистрации НЯ, при выявлении серьезного НЯ (НЯ, приводящие к смерти, угрожающие жизни, приводящие к нетрудоспособности или инвалидности, к госпитализации или продлению срока госпитализации; появление врожденных аномалий развития и возникновение опухолей, а также передозировка препаратом) необходимо было срочно (в течение 24 ч) сообщить о нем сотруднику компании.

### Результаты и обсуждение

В ходе обследования пациентов были выделены основные нозологические формы заболеваний ЛОР-органов: острые и хронические наружные и средние отиты и их осложнения (n=2537), острые и хронические риносинуситы и их осложнения (n=4100), острые и хронические тонзиллофарингиты и их осложнения (n=2180), острые и хронические ларингиты (n=791), фурункулы и травмы носа (n=204), а также другие заболевания

(ожоги дыхательных путей и пищевода, лимфадениты, нагноившиеся кисты, атеромы и др.; n=297).

Наиболее распространенными патологиями, требующими назначения антибиотикотерапии, были риносинуситы, значительно реже — отиты и тонзиллофарингиты.

У большинства больных отмечалось острое течение заболевания. Среди всех участников исследования наибольший процент составили пациенты со средней тяжестью заболевания, что вполне логично, так как в исследовании участвовали амбулаторные больные. Среди больных с заболеваниями ВДП и ЛОР-органов, требовавших проведения антибиотикотерапии, преобладают лица молодого возраста (19-39 лет).

При анализе среднего периода времени, прошедшего с начала заболевания до обращения пациента к врачу, были получены такие данные:

• отит: в первые 3 дня обратились 69,1% пациентов; на 4-6-й день — 24,8%, на 7-9-й день — 4,3% и после 10 дня — 1,8%;

• синусит: в первые 3 дня — 38,3% больных; на 4-6-й день — 38,3%, на 7-9-й день — 16,7% и после 10 дня — 6,7%;

• тонзиллофарингит: в первые 3 дня — 68,2% пациентов; на 4-6-й день — 24,7%, на 7-9-й день — 4,8%, после 10 дня — 2,3%.

• ларингит: в первые 3 дня — 55,8% больных; на 4-6-й день — 34,1%, на 7-9-й день — 6,5%, после 10 дня — 3,6%.

• фурункул: в первые 3 дня — 76,2% пациентов; на 4-6-й день — 22,7%, на 7-9-й день — 1,1%.

Среднее время от начала заболевания до обращения к врачу больных с синуситами статистически значимо (p<0,05) отличалось от такового при других патологиях. Очевидно, это связано с рекомендацией начинать антибиотикотерапию при остром вирусном риносинусите через 5 дней и только при

развитии бактериального воспаления, что указано в международном консенсусе EPOS-2007.

Мы обратили внимание на тот факт, что практически все односторонние воспалительные процессы чаще развиваются слева. Объяснения этому феномену пока не нашли.

Результаты исследования продемонстрировали высокую клиническую эффективность Флемоклава Солютаб при лечении острых риносинуситов, а также при обострении хронического воспалительного процесса в пазухах. Выздоровление наступило в 64,1% случаев, улучшение — в 33,8%. Отсутствие эффекта отмечено только в 2,1% случаев. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований (Л.С. Страчунский, 2005; А.В. Колосов и соавт., 2009; ПеГАС-III) о сохранении высокой чувствительности к амоксициллину наиболее частых возбудителей синусита (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и др.).

Такая же высокая клиническая эффективность защищенного амоксициллина отмечена и при остром отите либо обострениях хронического отита: выздоровление — 76%, улучшение — 23%, отсутствие эффекта — 1%. При тонзиллофарингитах соответствующие показатели составили 66,9; 30,3 и 2,8%.

Данные исследования свидетельствуют о хорошей переносимости Флемоклава Солютаб у больных с патологией ЛОР-органов: в частности, у 27,2% пациентов препарат характеризовался хорошей переносимостью, у 71,8% — очень хорошей.

Аллергические реакции на препарат зарегистрированы у 24 (0,2%) больных. Остальные нежелательные явления вследствие антибиотикотерапии проявлялись кишечными расстройствами (28 пациентов; 0,3%) и потребовали, помимо отмены препарата, специального лечения.

Большинство пациентов (85%) принимали препарат целиком, 14% — в виде суспензии 5,53% больных принимали препарат в дозе 500/125 мг 2 р/сут, — 6,4% пациентов — в дозе 875/125 мг — 3 р/сут.

Средняя длительность приема препарата при отдельных заболеваниях представлена на рисунке.

Назначение дополнительного курса антибиотикотерапии требовалось в 2,4% случаев.

Назначение дополнительного курса антибиотикотерапии не все врачи понимали правильно — многие указывали этот пункт в тех случаях, когда больному к системной антибиотикотерапии назначали местную — ушные капли, фузафунгин и т. п. Сюда же относили назначение противогрибковых препаратов при развившемся кандидозе. В остальных случаях дополнительное лечение потребовалось при ухудшении состояния и госпитализации пациента (добавление парентеральных форм антибиотиков, замена препарата в случае его непереносимости).

Анализ структуры назначения препаратов оториноларингологами показал, что до применения Флемоклава Солютаб либо после него наиболее часто врачи назначали цефалоспорины II поколения, макролиды, реже офлоксацин. В то же время достаточно часто упоминаются стрептомицин, триметоприм/сульфаметоксазол, рифампицин, линкомицин.

Таким образом, в исследовании АРИГАТО подтверждена высокая эффективность и безопасность защищенного амоксициллина в форме Солютаб (Флемоклав Солютаб) при наиболее распространенных воспалительных заболеваниях ЛОР-органов.

## Оперативно

Хроника ключевых событий  
ГОЛОВНЕ

### Новости EMA

#### EMA инициирует проверку безопасности препаратов, содержащих соматотропин

EMA начинает проверку безопасности препаратов, содержащих соматотропин, которые одобрены к применению на территории стран Европейского Союза. Цель проверки — оценка соотношения риск/польза от применения этих препаратов.

Соматотропин является человеческим гормоном роста. Препараты, содержащие соматотропин, изготавливаются с использованием технологии рекомбинантной ДНК и применяются для лечения ряда заболеваний, связанных с дефицитом/отсутствием гормона. У детей показаниями к применению препаратов, содержащих соматотропин, являются дефицит гормона роста, синдром Шерешевского-Тернера, хроническая почечная недостаточность.

Масштабная проверка связана с тем, что, по результатам долгосрочного эпидемиологического исследования, проведенного во Франции, имеются сведения о повышенном уровне смертности в группе пациентов, получавших соматотропин в детском возрасте, по сравнению с таковым в общей популяции. Риск, по всей видимости, повышается при увеличении дозировки. СМНР напоминает, что превышать максимальную рекомендуемую дозу препаратов (50 мкг/кг/сут) нельзя. Данное исследование безопасности и целесообразности лечения было начато в 2007 г. при финансовой поддержке Европейской комиссии. В нем принимают участие более 10 тыс. молодых пациентов, которые начали лечение рекомбинантным гормоном роста в период между 1985 и 1996 гг. В настоящее время исследование продолжается.

В Европе зарегистрированы 3 препарата, содержащие соматотропин: Омнитроп (Omnitrope), Вальтропин (Valtropin), Нутропин-Ак (NutropinAq).

Официальный сайт EMA: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

### Новости NICE

#### Руководство NICE по применению клопидогреля и дипиридамола модифицированного высвобождения с целью профилактики окклюзионных сосудистых событий

В декабре на сайте Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) была опубликована пересмотренная версия руководства по применению клопидогреля и дипиридамола модифицированного высвобождения для профилактики окклюзионных сосудистых событий, одобренного в мае 2005 г.

Основные положения новой редакции руководства таковы.

• Дипиридамолом модифицированного высвобождения в комбинации с аспирином рекомендуется для терапии пациентов, перенесших ишемический инсульт, только в случае противопоказаний к применению или непереносимости клопидогреля.

• Длительность терапии дипиридамолом модифицированного высвобождения в комбинации с аспирином у пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, больше не ограничивается 2 годами от последнего окклюзионного сосудистого события.

• Показания к назначению клопидогреля больше не ограничиваются только непереносимостью аспирина у пациентов с окклюзионными сосудистыми событиями или заболеваниями периферических артерий.

• Для профилактики окклюзионных сосудистых событий возможно назначение монотерапии дипиридамолом модифицированного высвобождения.

С полным содержанием руководства можно ознакомиться по адресу: <http://guidance.nice.org.uk/TA210>

Подготовила Ольга Татаренко

Диагноз		Отит	Риносинусит	Тонзиллофарингит	Ларингит	Фурункул и травмы носа	Прочее
Характер заболевания	острое	2292	3410	1675	696	198	271
	рецидивирующее	69	80	52	9	6	10
	обострение хронического	176	610	453	86	—	16
Степень тяжести	легкая	365	453	403	151	29	82
	средняя	1922	3267	1447	597	160	191
	тяжелая	250	380	330	43	15	24
Пол	мужчины	1243	2020	968	356	117	156
	женщины	1283	2080	1188	442	89	137
Возраст, лет	≤18	303	364	170	37	18	35
	19-39	1261	2341	1320	418	92	158
	40-59	774	1221	580	278	69	77
	≥60	194	229	118	61	27	24

