

И.В. Андреева, к.м.н., О.А. Егорова, О.У. Стецюк, к.м.н., НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Россия

# Современные тенденции применения азитромицина при остром стрептококковом тонзиллофарингите и остром среднем отите: короткие курсы, высокие дозы

**Инфекции дыхательных путей (ИДП) являются одними из наиболее распространенных заболеваний у взрослых и самыми частыми у детей. По данным ВОЗ, частота ИДП у детей младше 5 лет составляет в среднем от 4 до 9 эпизодов в год. В целом, 60% всех обращений к педиатрам связаны с ИДП.**

**Азитромицин – первый представитель группы полусинтетических 15-членных макролидных антибиотиков (азалидов) – применяется в клинической практике с 1991 г. и является одним из наиболее часто назначаемых препаратов во многих странах мира. В настоящее время азитромицин одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, США) для использования у взрослых и детей старше 6 месяцев для лечения инфекций, вызванных чувствительными к нему возбудителями, в том числе ИДП.**

**Необходимо подчеркнуть, что все исследования, послужившие основой для определения оптимальных режимов дозирования азитромицина, проводились с использованием оригинального препарата (Сумамед<sup>®</sup> в Европе и Зитромакс<sup>®</sup> в США), поэтому недопустимо переносить данные о его эффективности и безопасности на дешевые генерики сомнительного качества, не имеющие доказательств биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности с оригинальным препаратом.**

**В данной публикации предпринята попытка обобщить имеющиеся в настоящий момент сведения, касающиеся возможности использования коротких курсов азитромицина при остром стрептококковом тонзиллофарингите и остром среднем отите, а также выбора оптимального режима дозирования азитромицина при этих нозологических формах.**

## Острый тонзиллофарингит

Известно, что БГСА – единственный распространенный возбудитель тонзиллофарингита, при выделении которого показана антимикробная терапия, причем целью назначения антибактериальных препаратов (АПБ) является не только устранение симптомов тонзиллофарингита, но и эрадикация БГСА из ротоглотки и профилактика возникновения поздних иммуноопосредованных осложнений (острой ревматической лихорадки и острого гломерулонефрита). Учитывая универсальную чувствительность БГСА к бета-лактамам, препаратами выбора в терапии БГСА-тонзиллофарингита являются пенициллины, при наличии в анамнезе аллергических реакций на бета-лактамы – макролиды и линкозамиды. Следует отметить, что, по данным исследования ПеГАС-I, в 2001-2003 гг. устойчивость БГСА к макролидам в России (в отличие от многих стран Европы, Азии и Америки) составляет не более 8%, то есть макролиды сохраняют активность.

В последние годы появился ряд сообщений о случаях неэффективности пенициллина для эрадикации *S. pyogenes* со слизистой миндалин и задней стенки глотки, частота которых может достигать 30-40%.

Среди наиболее часто упоминаемых причин неудачной эрадикации БГСА отмечают:

- низкий комплаенс 10-дневных курсов пенициллина;
- повторное заражение стрептококками от инфицированных членов семьи;
- разрушение пенициллина ко-патогенами полости рта;
- недостаточное проникновение антибиотика в ткань миндалин;
- использование контаминированных зубных щеток, протезов;
- передачу БГСА от домашних животных (кошек, собак);
- явления толерантности стрептококков к пенициллину.

Еще одной недавно установленной причиной неэффективности эрадикации *S. pyogenes* является наличие у пиогенного стрептококка способности проникать в эпителиальные клетки слизистых оболочек. Однако далеко не все антибактериальные препараты способны эффективно воздействовать на внутриклеточно локализованные патогены. В ходе исследования, выполненного E.L. Kaplan и соавт. на культуре эпителиальных клеток слизистой оболочки глотки человека (HEp-2), проводилось изучение жизнеспособности внутриклеточно локализованных БГСА после воздействия на них антибиотиков, рекомендованных для лечения БГСА-инфекций. Результаты воздействия пенициллина, эритромицина, азитромицина, цефалотина и клиндамицина оценивались с применением трех методик: электронной микроскопии ультратонких срезов

внутриклеточно локализованных БГСА, качественного подтверждения присутствия антибиотика в эпителиальных клетках и специальной оценки жизнеспособности внутриклеточно локализованных *S. pyogenes* после воздействия препаратов. Как оказалось, пиогенные стрептококки, локализованные внутри клеток, сохраняли жизнеспособность, несмотря на воздействие на эпителиальные клетки пенициллина. В то же время антибиотики группы макролидов (азитромицин и эритромицин) обладали бактерицидным эффектом в отношении данных микроорганизмов. Результаты электронной микроскопии подтвердили отсутствие внутриклеточной фрагментации БГСА, свидетельствующей об их гибели, после воздействия пенициллина. В отличие от этого после воздействия макролидов отмечалась явная фрагментация микроорганизмов. Цефалотин и клиндамицин превосходили пенициллин, но уступали эритромицину и азитромицину по эффективности разрушения внутриклеточно локализованных БГСА. Таким образом, полученные данные позволяют сделать заключение о том, что причиной неэффективности эрадикации *S. pyogenes* у ряда пациентов является внутриклеточное расположение БГСА и недостаточная способность пенициллина проникать в эпителиальные клетки.

В 2009 г. были опубликованы результаты Кокрановского метаанализа, сравнивавшего эффективность 3-6-дневных курсов антибактериальной терапии с использованием коротких курсов различных АБП (чаще всего азитромицина) со стандартным 10-дневным курсом феноксиметилпенициллина при лечении пациентов с острым БГСА-тонзиллофарингитом. В метаанализ были включены рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), проведенные у детей в возрасте от 1 до 18 лет с острым БГСА-тонзиллофарингитом.

Было проанализировано 20 исследований, включавших 13 102 случая острого БГСА-тонзиллофарингита. По сравнению со стандартными 10-дневными курсами лечения при использовании коротких курсов отмечалась меньшая продолжительность периода лихорадки (среднее различие -0,3 дня; 95% доверительный интервал от -0,45 до -0,14) и сохранение боли в горле (среднее различие -0,5 дня; 95% ДИ от -0,78 до -0,22), а также меньший риск ранней клинической неэффективности терапии (отношение шансов 0,8, 95% ДИ 0,67-0,94). Не было отмечено статистически достоверных различий между сравниваемыми курсами лечения по частоте ранней бактериологической неэффективности терапии (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,97-1,20) и по частоте возникновения позднего клинического рецидива (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,83-1,08). В целом, риск позднего бактериологического рецидива был выше при

использовании коротких курсов лечения (ОШ 1,31; 95% ДИ 1,16-1,48), однако, когда из анализа исключили исследования, в которых азитромицин применялся в низкой суточной дозе (10 мг/кг), статистически значимых различий уже не было (ОШ 1,06; 95% ДИ 0,92-1,22). Таким образом, этот метаанализ продемонстрировал сопоставимую эффективность коротких 3-6-дневных курсов антибактериальной терапии (в основном азитромицина) и стандартных 10-дневных курсов лечения феноксиметилпенициллином у детей с острым тонзиллофарингитом, вызванным *S. pyogenes*.

Вполне логичным является вопрос об оптимальном режиме дозирования азитромицина при БГСА-тонзиллофарингите. В исследованиях азитромицина при лечении стрептококкового тонзиллофарингита можно встретить самые разнообразные схемы терапии с применением 3- или 5-дневных курсов и курсовой дозой препарата от 30 до 60 мг/кг.

В 2005 г. был опубликован метаанализ РКИ азитромицина у взрослых и детей со стрептококковыми тонзиллофарингитами, выполненный J. Casey и M. Pichichero. В метаанализ включили 14 исследований у детей и 5 – у взрослых (общее число пациентов 4626). В ходе метаанализа были изучены различные режимы дозирования азитромицина у детей и взрослых. Так, у детей в различных исследованиях азитромицин применялся в курсовых дозах 30 мг/кг (10 мг/кг/сут в течение 3 дней или 10 мг/кг/сут в первый день и по 5 мг/кг/сут со 2-го по 5-й день лечения) или 60 мг/кг (20 мг/кг/сут в течение 3 дней или по 12 мг/кг/сут в течение 5 дней).

Цель метаанализа – сравнение эффективности коротких курсов азитромицина и стандартных 10-дневных курсов других АБП (пенициллина, эритромицина, цефалора, кларитромицина и амоксициллина/клавуланата).

Оказалось, что у детей азитромицин в курсовой дозе 60 мг/кг достоверно превосходил по эффективности 10-дневный курс препарата сравнения (ОШ 5,27; 95% ДИ 3,34-8,32;  $p < 0,00001$ ), при этом вероятность бактериологической неэффективности терапии препаратами сравнения была в 5 раз выше, чем при лечении азитромицином. В то же время низкие дозы азитромицина у детей (30 мг/кг за 3 или 5 дней) достоверно уступали по эффективности 10-дневному курсу препарата сравнения (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,24-0,91;  $p < 0,02$ ) – вероятность бактериологической неэффективности оказалась в 3 раза выше при использовании азитромицина. У детей азитромицин в дозе 20 мг/кг/сут в течение 3 дней по бактериологической эффективности не отличался от 10-дневного курса препарата сравнения (ОШ 0,62; 95% ДИ 0,3-1,27;  $p = 0,19$ ), однако 5-дневный курс азитромицина в дозе

12 мг/кг/сут превосходил 10-дневный курс лечения препаратами сравнения (ОШ 4,37; 95% ДИ 1,7-11,27;  $p = 0,02$ ).

Кроме указанного выше метаанализа, следует привести также результаты трех сравнительных РКИ, которые подтверждают эффективность азитромицина в дозе 12 мг/кг/сут в течение 5 дней в сравнении с 10-дневными курсами терапии феноксиметилпенициллином (по 250 мг 3 раза в сутки) для лечения стрептококкового тонзиллофарингита у детей. Частота нежелательных явлений (НЯ), связанных с проводимым лечением, составила 18% в группе пациентов, получавших азитромицин, и 13% в группе терапии феноксиметилпенициллином. Наиболее частыми НЯ были жидкий стул (6% vs 2%), рвота (6% vs 4%) и боли в животе (3% vs 1% для азитромицина и феноксиметилпенициллина соответственно).

На основании всех перечисленных данных Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics – AAP) и Американская ассоциация кардиологов (American Heart Association – АНА) рекомендуют для лечения стрептококкового тонзиллофарингита у детей с аллергическими реакциями на пенициллины в анамнезе применять азитромицин коротким 5-дневным курсом в суточной дозе 12 мг/кг (курсовая доза 60 мг/кг). Длительность лечения другими альтернативными АБП составляет 10 дней.

Пациентам с наличием в анамнезе аллергических реакций немедленного (или I) типа на пенициллин не следует назначать цефалоспорины.

## Острый средний отит

Основными возбудителями острого среднего отита (ОСО) являются *H. influenzae* (35-50%), *Streptococcus pneumoniae* (25-40%), *Moraxella catarrhalis* (5-10%), реже вирусы (5-15%). В 8-10% случаев при ОСО одновременно выделяются гемофильная палочка и пневмококк. Принимая во внимание данные об этиологии ОСО, очевидно, что назначаемые для лечения этого инфекционного заболевания АБП должны обладать высокой активностью, в первую очередь, против *Haemophilus influenzae* и *S. pneumoniae*.

Согласно результатам многоцентровых исследований ПЕГАС, которые проводятся с 1999 г., в целом ситуация с антибиотикорезистентностью *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в России является относительно благополучной и стабильной. В 2006-2009 гг. частота выделения пневмококков, не чувствительных к пенициллину, составляла 11,2%, при этом почти 100% штаммов сохраняют чувствительность к амоксициллину. Устойчивость *S. pneumoniae* к эритромицину, азитромицину и кларитромицину в этот же период времени составляла 4,6, 7,3 и 7,3% соответственно. К линкозамидам были резистентны около 5% штаммов пневмококков, выделенных в 2006-2009 гг.; 100% изолятов оказались чувствительными к респираторным фторхинолонам.

Более 90% штаммов *H. influenzae*, выделенных в России, чувствительны к ампициллину и амоксициллину, 100% – к амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином III поколения и фторхинолонам. Что касается макролидов, то в целом препараты данного класса обладают умеренной активностью против *H. influenzae*, наиболее высокой среди макролидов активностью обладают лишь азитромицин (не чувствителен всего 2% штаммов *H. influenzae*) и кларитромицин (11% нечувствительных штаммов). Высокий уровень резистентности пневмококков

в России отмечается к котримоксазолу и тетрациклину, гемофильной палочки – к котримоксазолу.

Таким образом, на основании данных по активности различных антибиотиков in vitro против респираторных патогенов для терапии ОСО можно предложить три класса АБП: бета-лактамы (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат), цефалоспорины II-III поколений, современные макролиды (азитромицин и кларитромицин). Альтернативными препаратами (при аллергии на бета-лактамы) являются макролиды, обладающие наибольшей активностью в отношении *H. influenzae* (азитромицин и кларитромицин); при наличии рвоты или сомнений в комплаентности пациента – цефтриаксон внутримышечно (в/м) в течение 1-3 дней.

Как и при остром БГСА-тонзиллофарингите, при ОСО все большее внимание клиницистов привлекают антибиотики, которые можно применять короткими курсами. Прежде всего речь идет об азитромицине и цефтриаксоне.

В ходе проспективного открытого рандомизированного исследования проводилось сравнение однократного в/м применения цефтриаксона в дозе 50 мг/кг (не более 1 г/сут) и 5-дневного курса азитромицина (10 мг/кг в первый день, затем по 5 мг/кг на 2-5-й день лечения) с 10-дневным курсом приема высокодозного амоксициллина/клавуланата (90/6,4 мг/кг/сут в 2 приема) при лечении ОСО у детей. В исследование были включены 104 ребенка, средний возраст участников исследования составил 3,8 года. Клиническая эффективность антибактериальной терапии была отмечена у 85,3% пациентов в группе цефтриаксона, у 87,1% детей, получавших азитромицин, и у 87,2% пациентов, которым назначался высокодозный амоксициллин/клавуланат 10-дневным курсом. Частота персистенции выпота в полости среднего уха в трех группах терапии достоверно не различалась ( $p > 0,05$ ). В течение месяца после завершения лечения не были отмечены случаи рецидива заболевания.

В 2010 г. были опубликованы два метаанализа, посвященные использованию коротких курсов АБП при ОСО. В ходе первого метаанализа определялась эффективность коротких курсов антибиотиков (<4 дней) в сравнении с более длительным применением (>4 дней) при ОСО у детей. Было идентифицировано 35 РКИ. В целом доказательств повышенного риска неэффективности терапии или рецидива в течение месяца после завершения лечения при применении коротких курсов АБП при ОСО не получили (относительный риск 1,06; 95% ДИ 0,95-1,17;  $p = 0,298$ ). В то же время по объединенным данным трех РКИ использование пероральных антибиотиков с коротким периодом полувыведения (амоксициллина и других бета-лактамов) короткими курсами при ОСО сопровождалось статистически достоверным повышением риска неэффективности терапии более чем в 2 раза (ОР 2,27; 95% ДИ 1,04-4,99;  $p = 0,04$ ). Также при анализе объединенных данных 12 РКИ отмечалось незначительное повышение риска неэффективности лечения при применении цефтриаксона в/м (ОР 1,13; 95% ДИ 0,99-1,3;  $p = 0,071$ ). В то же время при сопоставлении эффективности коротких курсов азитромицина и стандартных курсов лечения препаратами сравнения при ОСО по результатам 23 РКИ не выявили повышения риска неэффективности при терапии короткими курсами азитромицина (ОР 0,93; 95% ДИ 0,79-1,09;  $p = 0,35$ ). Кроме этого, риск возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР) оказался статистически достоверно ниже при использовании коротких курсов АБП (ОР 0,58; 95% ДИ 0,48-0,7;  $p < 0,001$ ). Таким образом, среди препаратов, применяемых короткими курсами при ОСО, наименьший риск неэффективности терапии отмечен при назначении азитромицина.

Еще один метаанализ был выполнен в рамках Кокрановского сотрудничества. Его цель – сравнение эффективности коротких курсов АБП (менее 7 дней) и длительных курсов (7 дней или более) при лечении ОСО у детей. Первичной конечной точкой была неэффективность лечения, которая определялась

как отсутствие клинического разрешения, новый эпизод ОСО или рецидивирующее течение ОСО в течение месяца после начала антибактериальной терапии. В метаанализ было включено 49 исследований (22 исследования азитромицина и 9 исследований цефтриаксона), в которых проанализировали 12 045 случаев ОСО у детей в возрасте от одного месяца до 18 лет. Риск неэффективности терапии оказался выше при использовании коротких курсов АБП (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,15-1,55). В течение первого месяца после начала антибактериальной терапии неэффективность составила 21% на фоне лечения короткими курсами и 18% – в группе, получавшей лечение АБП стандартной продолжительности (7 дней и более), абсолютное различие между группами составило 3%.

При проведении подгруппового анализа «цефтриаксон vs обычные курсы АБП» и «азитромицин vs обычные курсы АБП» не выявили статистически достоверных различий в эффективности коротких курсов цефтриаксона и обычных (7 дней или более) курсов АБП, а также коротких курсов азитромицина и обычных курсов АБП.

Таким образом, клиницистам следует оценить, стоит ли ради минимальных преимуществ, обеспечиваемых стандартными (7 дней и более) курсами терапии антибиотиками при ОСО, подвергать детей более длительному воздействию АБП.

Проблема антибиотикорезистентности очень актуальна для всего мира. Поэтому, когда речь идет о применении АБП в течение длительного периода времени, необходимо учитывать два основных момента: в-первых, региональные данные по антибиотикорезистентности возбудителей, во-вторых, данные о клинической эффективности АБП в современных условиях.

Так, резистентность к азитромицину у БГСА составляет 8%, у *S. pneumoniae* – 7,3% и у *H. influenzae* – 2%, то есть за 20 лет применения ни у одного из основных возбудителей ИДП в России не превышен 20% порог антибиотикорезистентности, препятствующий эмпирическому назначению азитромицина в клинической практике.

В 2008-2009 гг. было проведено международное многоцентровое несравнительное исследование IV фазы по изучению эффективности и безопасности короткого 3-дневного курса азитромицина при лечении ИДП у детей и взрослых (Sumamed Post-marketing Study in RTI – SuPoRTI). В исследовании приняли участие 25 центров из трех стран; общее количество пациентов с ИДП составило 580 человек, из них 184 пациента с острым фарингитом/тонзиллитом и 82 – с ОСО.

Эффективность азитромицина при остром фарингите/тонзиллите (излечение или улучшение) в исследовании SuPoRTI составила 95% (для сравнения его эффективность при остром тонзиллофарингите по данным исследований 1993 г. и 1996 г. была 95 и 93% соответственно). Аналогичные данные были получены и в отношении азитромицина при ОСО: эффективность азитромицина в исследовании SuPoRTI составила 95% (по данным двух исследований 1996 г. – 100 и 87,9% соответственно).

Частота возникновения НЯ на фоне терапии азитромицином по данным всех исследований SuPoRTI составила 9,4%; из них только 5,4% были расценены как имеющие связь с приемом азитромицина (то есть как НЛР), самыми частыми из них были боль в животе (2,8%) и диарея (1,9%).

Исследование SuPoRTI еще раз продемонстрировало высокую клиническую эффективность 3-дневного курса азитромицина в рутинной клинической практике при лечении ИДП в целом и острого фарингита/тонзиллита и ОСО в частности. Полученные в современных условиях результаты оказались сопоставимыми с показателями эффективности, отмеченными в исследованиях, проведенных около 20 лет назад. Таким образом, азитромицин по-прежнему является эффективным препаратом для эмпирической терапии ИДП в амбулаторных условиях.

Статья напечатана в сокращении.

«Лечащий врач», №5, 2011 г.

3.

В сентябре вышел новый номер *Medical Nature* / «Природная медицина®», посвященный вопросам детского здоровья

## Medical Nature

исследования инновации практика Природная медицина® № 11 Сентябрь 2010



Острый бронхит и не только...

Здоров'я України

## Medical Nature

исследования инновации практика Природная медицина® № 21 Январь 2010



Фокус на здоровье ребенка

Здоров'я України

## Medical Nature

исследования инновации практика Природная медицина® № 31 Май 2010



Фокус на здоровье женщины

Здоров'я України

## Medical Nature

исследования инновации практика Природная медицина® № 41 Сентябрь 2010



Фокус на почки

Здоров'я України

## Medical Nature

исследования инновации практика Природная медицина® № 51 Январь 2011



Воспалительные заболевания

Здоров'я України

## Medical Nature

исследования инновации практика Природная медицина® № 61 Май 2011

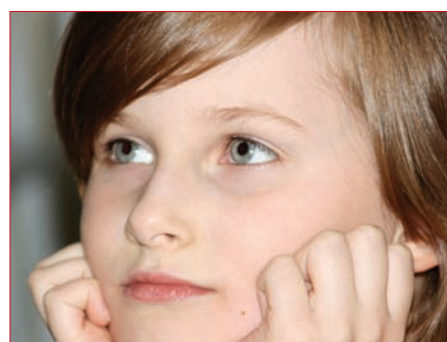


Женщина и Здоровье

Здоров'я України

## Medical Nature

исследования инновации практика Природная медицина® № 71 Сентябрь 2011



Фокус на здоровье ребенка

Здоров'я України

Подписной индекс журнала – 49292

Подписаться на журнал «Природная медицина®» можно в любом отделении «Укрпочты»