

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ • НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Высокодозовая терапия амоксициллином/клавуланатом у детей с острым средним отитом

Цель исследования – изучить факторы, влияющие на исходы терапии острого среднего отита (ОСО), назначаемой согласно клинико-практическим рекомендациям 2004 г.

Методы. В ретроспективное когортное исследование включили 400 детей с ОСО. Дозу амоксициллина/клавуланата считали адекватной, если она соответствовала рекомендованной в руководстве (80-90 мг/кг/сут по амоксициллину). Исходы оценивали по описанию барабанной перепонки в историях болезни. Для изучения связи между дозой антибиотика и исходами использовали многомерный регрессионный анализ.

Результаты. В большинстве случаев назначаемая терапия осуществлялась в рекомендованной дозировке, однако это не оказывало существенного влияния на исходы ($p=0,41$). Корреляция между использованием недостаточной дозы и неблагоприятным прогнозом была статистически значимой только у детей с массой тела <20 кг с двусторонним ОСО (относительный риск – ОР – 1,63; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,02-2,59; $p=0,04$).

Выводы. Применение высоких доз амоксициллина/клавуланата для лечения ОСО у детей, как это рекомендовано клинико-практическим руководством, по эффективности превосходит стандартные дозы только у детей с массой тела <20 кг с двусторонней формой заболевания.

Chu C.H., Wang M.C., Lin L.Y. et al. High-dose amoxicillin with clavulanate for the treatment of acute otitis media in children. *Scientific World Journal*. 2014 Jan 6; 2013: 965096.

Оценка риска кардиальной аритмии и смертности при назначении новых макролидов, фторхинолонов и β-лактамов

В предыдущих исследованиях были получены указания на то, что азитромицин и левофлоксацин повышают риск кардиоваскулярной смерти. При этом риски, связанные с использованием других макролидов и фторхинолонов, включая кларитромицин и моксифлоксацин, не оценивались. **Целью** настоящего исследования было сравнить риск развития желудочковой аритмии и кардиоваскулярной смерти при назначении этих антибиотиков.

Методы. За период 2001-2011 гг. 10 684 пациента в амбулаторных условиях получили пероральную терапию азитромицином, кларитромицином, моксифлоксацином, левофлоксацином, ципрофлоксацином или амоксициллином/клавуланатом. Первичной конечной точкой был ОР неблагоприятных кардиальных исходов в первые 7 дней от начала антибиотикотерапии.

Результаты. По сравнению с амоксициллином/клавуланатом азитромицин и моксифлоксацин ассоциировались со значительным повышением риска желудочковой аритмии и кардиоваскулярной смерти. ОР (95% ДИ) желудочковой аритмии, рассчитанные с поправкой на сопутствующие факторы, составили 4,32 (2,95-6,33) для азитромицина, 3,30 (2,07-5,25) для моксифлоксацина и 1,41 (0,91-2,18) для левофлоксацина. Стандартизованные ОР (95% ДИ) кардиальной смерти для азитромицина, моксифлоксацина и левофлоксацина составили 2,62 (1,69-4,06), 2,31 (1,39-3,84) и 1,77 (1,22-2,59) соответственно. Кларитромицин и ципрофлоксацин на неблагоприятные кардиальные исходы существенно не влияли.

Выводы. При выборе антибиотика следует учитывать статистически значимое повышение риска развития желудочковой аритмии и кардиальной смерти при назначении азитромицина и моксифлоксацина.

Chou H.W., Wang J.L., Chang C.H. et al. Examining the Risks of Cardiac Arrhythmia and Mortality among New-Generation Macrolides, Fluoroquinolones, and Beta-Lactam/Beta-Lactamase Inhibitor: A Nationwide Study. *Clin Infect Dis*. 2014 Nov 18. pii: ciu914. [Epub ahead of print].

Чувствительность клинических изолятов *Moraxella catarrhalis* к шести эмпирически назначаемым антибиотикам

Moraxella catarrhalis – комменсальный микроорганизм респираторного тракта, являющийся значимым патогеном при различных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей и ЛОР-органов, включая средний отит и острый бронхит. Определение чувствительности *M. catarrhalis* к антибиотикам в большинстве диагностических лабораторий не является рутинным исследованием, при этом выбор антибактериального препарата, как правило, осуществляется на основании данных литературы. Тем не менее последний раз чувствительность *M. catarrhalis* оценивалась в 2003 г., что требует проведения нового исследования.

Методы. Исследовано 117 клинических изолятов *M. catarrhalis*, полученных в 5 государственных больницах и 2 частных лабораториях Британской Колумбии (Канада). С помощью экспресс-теста определяли чувствительность *M. catarrhalis* к наиболее широко используемым антибиотикам.

Результаты. Все изоляты были чувствительны к амоксициллину/клавуланату, доксициклину, кларитромицину, левофлоксацину и триметоприму/сульфаметоксазолу. Один изолят проявлял умеренную резистентность к цефуроксиму. Значения минимальной концентрации, ингибирующей 50 и 90% микроорганизмов (МПК₅₀ и МПК₉₀), были самими высокими для цефуроксима, при этом МПК₉₀ (3 мкг/мл) цефуроксима превысила граничные значения чувствительности, определенные в руководстве Clinical Laboratory Standards Institute.

Выводы. Проведенная оценка чувствительности *M. catarrhalis* к антибиотикам в целом подтвердила данные, полученные в более ранних исследованиях в Канаде. Несмотря на относительно высокие значения МПК для цефуроксима,

все исследованные антибиотики продемонстрировали высокую антимикробную активность и могут в дальнейшем применяться в качестве эмпирической терапии.

Bandet T., Whitehead S., Blondel-Hill E. et al. Susceptibility of clinical *Moraxella catarrhalis* isolates in British Columbia to six empirically prescribed antibiotic agents. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2014 May; 25 (3): 155-158.

Эффективность и безопасность амоксициллина/клавуланата в консервативном лечении пациентов с подозрением на аппендицит: исследование NOTA

Боль в правом верхнем квадранте живота, характерная для острого аппендицита, является одной из наиболее частых причин неотложной госпитализации. Естественное течение аппендицита при его консервативном ведении изучено недостаточно. **Целью** настоящего исследования было оценить эффективность и безопасность антибиотикотерапии при подозрении на острый неосложненный аппендицит, а также проанализировать отдаленные исходы непрооперированных пациентов.

Методы. В исследовании приняли участие 159 пациентов с подозрением на острый аппендицит. Средняя оценка по шкале AIR (Appendicitis Inflammatory Response – воспалительный ответ при аппендиците) составила 4,9, по шкале Алваро – 5,2. У всех пациентов было принято решение отказаться от операции и назначить амоксициллин/клавуланат. Период наблюдения – 2 года.

Результаты. Краткосрочная (7 дней) неэффективность консервативной терапии составила 11,9% (все эти больные были прооперированы). Через 15 дней антибиотикотерапии не было зарегистрировано ни одного случая рецидива. После 2 лет наблюдения общая частота рецидива составила 13,8% (22/159), при этом 14 из 22 пациентов были успешно излечены путем назначения еще одного курса амоксициллина/клавуланата. Значимые побочные эффекты лечения отсутствовали.

Средняя оценка интенсивности абдоминальной боли по числовой рейтинговой шкале составила 3 балла на 5-й день и 2 балла на 7-й день лечения. Пребывание непрооперированных пациентов в стационаре в среднем составило 0,4 дня, средний период временной нетрудоспособности – 5,8 дня.

Долгосрочная эффективность консервативного ведения острого аппендицита составила 83% (118 пациентов без рецидива и 14 пациентов, успешно излеченные с помощью дополнительного курса терапии амоксициллином/клавуланатом). Ни один из факторов, включенных в шкалы Алваро и AIR, не являлся независимым предиктором неэффективности консервативной терапии или позднего рецидива.

Выводы. У пациентов с подозрением на острый неосложненный аппендицит консервативное ведение путем назначения амоксициллина/клавуланата является эффективным и безопасным, позволяет избежать ненужной аппендэктомии и связанных с ней рисков, сократить пребывание в стационаре и снизить общую стоимость лечения. После 2 лет наблюдения рецидивы непрооперированной боли в правом верхнем квадранте живота отмечаются менее чем в 14% случаев и могут быть успешно излечены с помощью проведения аналогичного курса антибиотикотерапии.

Di Saverio S., Sibilio A., Giorgini E. et al. The NOTA Study (Non Operative Treatment for Acute Appendicitis): prospective study on the efficacy and safety of antibiotics (amoxicillin and clavulanic acid) for treating patients with right lower quadrant abdominal pain and long-term follow-up of conservatively treated suspected appendicitis. *Ann Surg*. 2014 Jul; 260 (1): 109-117.

Левофлоксацин, амоксициллин/клавуланат и рабепразол – новая перспективная схема антихеликобактерной терапии

В последнее время отмечается рост резистентности *Helicobacter pylori* к амоксициллину и метронидазолу, входящим в стандартные схемы антихеликобактерной терапии. **Целью** настоящего исследования было изучить эффективность и безопасность новой схемы лечения, состоящей из левофлоксацина, амоксициллина/клавуланата и рабепразола, в регионе с высокой резистентностью *H. pylori* к амоксициллину и метронидазолу.

Методы. В исследование включили ранее не получавших терапии пациентов ($n=153$) с хеликобактерной инфекцией, верифицированной с помощью быстрого уреазного дыхательного теста. Больных рандомизировали для получения левофлоксацина 500 мг, амоксициллина/клавуланата 875/125 мг и рабепразола 20 мг (основная группа) либо кларитромицина 500 мг, амоксициллина 1000 мг и рабепразола 20 мг (контрольная группа). Все препараты в указанных дозировках принимались 2 р/сут. Эрадикацию *H. pylori* оценивали с помощью дыхательного теста с 13С-мочевинной или быстрого уреазного теста, которые проводили не ранее чем через 4 нед после завершения лечения.

Результаты. Как в ИТТ-анализе (intention-to-treat; пациенты, получавшие по крайней мере одну дозу исследуемых препаратов), так и в РР-анализе (per protocol; пациенты, завершившие запланированное лечение) частота эрадикации *H. pylori* была значительно выше в основной группе по сравнению с контрольной (ИТТ: 78,1 vs 57,4%, $p=0,008$; РР: 80,9 vs 61,8%; $p=0,014$).

Выводы. Семидневная терапия левофлоксацином, амоксициллином/клавуланатом и рабепразолом обеспечивает более высокую эффективность эрадикации *H. pylori* по сравнению со стандартной тройной терапией.

Chen M.C., Lei W.Y., Lin J.S. et al. Levofloxacin-amoxicillin/clavulanate-rabeprazole versus a standard seven-day triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 158520.

Подготовил **Алексей Терещенко**