

# ПУТЬ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ СИНУСИТЕ У ДЕТЕЙ

О. И. КАРПОВ, С. В. РЯЗАНЦЕВ, И. А. ТИХОМИРОВА

ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. АКАД. И. П. ПАВЛОВА, САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НИИ УХА, НОСА, ГОРЛА И РЕЧИ

В статье приведены результаты исследования переносимости Флемоклава Солютаб в сравнении с оригинальным препаратом амоксициллина/клавуланата у детей с острым синуситом. Сравнительное рандомизированное исследование выполнено у детей двух групп: больные группы 1 (30) получали Флемоклав Солютаб (Astellas Pharma, Япония) внутрь по 312,5 мг (в таблетке 250 мг амоксициллина и 62,5 мг клавуланата), предварительно растворенный в воде, 3 раза в сутки; больные группы 2 (30) лечились Аугментином (GSK, Великобритания) внутрь по 375 мг (в таблетке 250 мг амоксициллина и 125 мг клавуланата) 3 раза в сутки. Продолжительность лечения в обеих группах составила 10 дней. Применение Флемоклава Солютаб при остром синусите у детей более эффективно, чем использование обычных форм амоксициллина/клавуланата, и сопровождается достоверно лучшей переносимостью антибиотикотерапии.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, синусит, дети, амоксициллин/клавуланат, Флемоклав Солютаб, Аугментин

Нет нужды доказывать актуальность изучения проблемы острого синусита у детей, достаточно привести статистические данные о том, что более половины детей к 12-летнему возрасту хотя бы раз перенесли

эпизод острого бактериального процесса в придаточных пазухах носа [1]. В случае отсроченной антибактериальной терапии возможно развитие орбитальных и церебральных осложнений, причем встречаются они

в педиатрической практике чаще, чем во взрослой [2]. Также серьезную угрозу детскому здоровью несут хронические формы заболевания, во многом обусловленные повторяющимися, недостаточно эффективно лечеными инфекциями, ведущими как к гипертрофии слизистых, так и к колонизации их анаэробными бактериями [3].

Одной из актуальных проблем антибиотикотерапии этого заболевания является переносимость применяемых препаратов. В концепцию лечения, базирующуюся на необходимости эрадикации двух ведущих патогенов — пневмококка и гемофильной палочки, укладывается применение в качестве базовых средств аминопенициллинов, в том числе защищенных от разрушающего действия бета-лактамаз последней [4]. Амоксициллин/клавуланат давно уже стал одним из базовых средств для лечения синусита, с которым сравниваются вновь внедряемые в клинику антибиотики для лечения инфекции в придаточных пазухах носа [5, 6]. Отличительными чертами эффективности этого антибиотика считаются: создание оптимальных эрадикационных концентраций в придаточных пазухах носа и быстрое наступление клинического эффекта. Вместе с тем, педиатры хорошо знают и о недостатках амоксициллина/клавуланата, и в первую очередь, о его нежелательном воздействии на систему органов пищеварения, проявляющимся диарейным и диспептическим синдромами. Так, согласно имеющимся данным постантибиотическая диарея встречается в педиатрической практике в 18—20% случаев, а у взрослых — в 12—16% [7, 8]. Основной причиной диарейного синдрома, как полагают, является негативное действие клавуланата как на анаэробную сапрофитную микрофлору, так и его непосредственное раздражающее действие на слизистую оболочку кишечника. Клавулановая кислота даже в оригинальном препарате всасывается в кишечнике не полностью, чему есть объективные причины.

Амоксициллин — слабое основание, поэтому наиболее полное его всасывание отмечается при щелочном значении pH, что имеет место в верхних отделах тонкого отдела кишечника. В противовес этому, клавуланат представляет собой слабую кислоту, из-за чего ее абсорбция всегда будет неполной, а остаточные концентрации — достаточно высокими. Поэтому существуют довольно большие индивидуальные различия во всасывании клавулановой кислоты, достигающие до 68% (оценка по площади под фармакокинетической кривой) [9]. При изготовлении амоксициллина/клавуланата по новой методике (Флемоклав Солютаб) применена особая технология, позволяющая повысить степень всасывания клавулановой кислоты до 62—66%. На рис. 1 показано принципиальное строение микросферы антибиотика. Микросфера содержит гранулы амоксициллина и клавулановой кислоты, подвергнутых процессу микронизации (т. е. размеры частиц обоих компонентов различны, что позволяет после раскрытия микросферы быстро проникать через поры ворсинок кишечника различного диаметра). Она закрыта оболочкой, не поддающейся разрушающему действию желудочного сока. На поверхности сферы имеются кристальные отверстия, ведущие внутрь нее. Именно

они открываются при щелочном значении pH (в верхних отделах тонкого кишечника). По каналцам, ведущим внутрь микросферы, жидкая фаза кишечного сока поступает в специальные резервуары (так называемые озера), где происходит первичное накопление влаги. Затем она достигает микронизированных частиц антибиотика с последующим окончательным растворением и выходом активного препарата в полость кишки и интенсивного всасывания в ворсинках.

С помощью подобной модификации высвобождения действующего вещества из микросфер достигается нивелировка различий во всасывании амоксициллина и клавуланата, что отражается на константах абсорбции обоих компонентов (рис. 2). Микросферизация препарата позволяет избежать потерь амоксициллина в желудке при кислом значении pH — как известно, у детей ранних лет жизни кислотность желудочного сока выше, чем у взрослых [10]. Все это должно способствовать эффективной клинической и эрадикационной активности антибиотика.

Итак, важные для понимания факты, отличающие препараты, изготовленные по технологии Солютаб: отсутствие разрушения в желудке; наиболее полное, по сравнению с другими антибиотиками, всасывание в верхних отделах тонкого кишечника, обеспечивающее равномерное нарастание концентрации в крови; минимальное воздействие на микрофлору кишечника и хорошая переносимость лечения.

В качестве доказательства лучшей переносимости Флемоклава Солютаб, в сравнении с оригинальным препаратом амоксициллина/клавуланата, приведем результаты нашего исследования у детей с острым синуситом.

## Материалы и методы исследования

Сравнительное рандомизированное исследование выполнено у детей двух групп. Больные с подтвержденным диагнозом синусита (всего 60 детей) были рандомизированы на 2 группы. В исследование не включались пациенты с осложненным острым, рецидивирующим или хроническим синуситом, с онкологическими процессами любой локализации, с антибиотикотерапией на этапе, предшествовавшей включению в исследование, а также пациенты с указанием на непереносимость бета-лактамов антибиотиков в анамнезе.

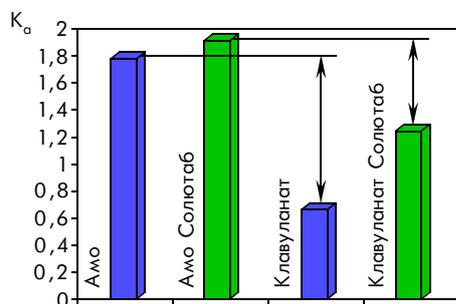


Рисунок 1. Схематическое изображение гранул, изготовленных по технологии Солютаб

**Таблица 1.** Оценка тяжести симптомов синусита

| Признаки   | Выраженность                        | Баллы |
|--|-------------------------------------|-------|
| Состояние  | удовлетворительное                  | 1     |
|  | относительно удовлетворительное     | 2     |
|  | средней тяжести                     | 3     |
|  | тяжелое                             | 4     |
| Лихорадка  | отсутствует (менее или равна 37 °С) | 0     |
|  | 37,1—38 °С                          | 1     |
|  | > 38 °С                             | 2     |
| Головная боль  | отсутствует                         | 0     |
|  | слабая                              | 1     |
|  | умеренная                           | 2     |
|  | сильная                             | 3     |
| Болезненность при надавливании в проекции пазух носа | отсутствует                         | 0     |
|  | имеется                             | 1     |
| Заложенность носа                                    | отсутствует                         | 0     |
|  | имеется                             | 1     |
| Выделения из носа                                    | отсутствуют                         | 0     |
|  | имеются слизистые                   | 1     |
|  | слизисто-гнойные                    | 2     |
|  | гнойные                             | 3     |
| Внешний вид слизистой носовых ходов                  | норма                               | 0     |
|  | гиперемия                           | 1     |
|  | гиперемия и отек                    | 2     |

Больные группы 1 (30 чел.) получали Флемоклав Солютаб (Astellas Pharma, Япония) внутрь по 312,5 мг (в таблетке 250 мг амоксициллина и 62,5 мг клавуланата), предварительно растворенный в воде, 3 раза в сутки. Больные группы 2 (30 чел.) лечились Аугментин (GSK, Великобритания) внутрь по 375 мг (в таблетке 250 мг амоксициллина и 125 мг клавуланата) 3 раза в сутки. Продолжительность лечения в обеих группах составила 10 дней. Во время лечения больные не получали других противомикробных препаратов.



**Рисунок 2.** Нивелировка различий в константах абсорбции амоксициллина и клавуланата по технологии Солютаб.  $K_0$  — константа абсорбции. Фиолетовым цветом — абсорбция амоксициллина и клавуланата в обычных условиях, зеленым — технология Солютаб. Стрелками показаны различия в константах всасывания амоксициллина и клавуланата в обычных условиях и при использовании технологии Солютаб

Перед началом лечения собирался анамнез и проводилось клиническое обследование на предмет возможности включения больного в исследование.

Клинические признаки оценивались до начала исследования, через 72 часа от начала лечения, на 10—12 дни от начала лечения.

Наличие и тяжесть симптомов оценивалась следующим образом (табл. 1). Сумма всех баллов представлена в виде общего клинического счета (ОКС).

У больных с лихорадкой температура тела измерялась 3 раза в сутки через равные интервалы. В индивидуальной карте больного указывалась максимальная температура. Все дополнительные медицинские процедуры заносились в медицинскую карту.

Рентгенологическое исследование выполнялось по показаниям перед лечением у тех, чьи родители или опекуны дали согласие на его проведение. Лабораторные тесты (клинический анализ крови) проводились до начала терапии и на 10—12 дни лечения.

У больных регистрировались побочные эффекты применявшихся препаратов с указанием в индивидуальной карте (обозначенных в протоколе процедур) пораженных системы или органа, вида побочной реакции, ее выраженности, длительности, мер по ее устранению и т. п.

Оценка клинической эффективности проводилась в соответствии с условиями протокола. Клиническая эффективность оценивалась как:

- Значительное улучшение. Полное исчезновение признаков заболевания (снижение ОКС не менее, чем на 90% или ОКС на 10—12 дни равен 1).

- Улучшение. Частичное исчезновение признаков заболевания без необходимости проведения дальнейшей антибактериальной терапии (снижение ОКС на 60%).

- Без эффекта. Персистенция признаков инфекции после 72 ч от начала лечения, требующая смены антимикробного агента.

- Ухудшение. Прогрессирование признаков инфекции после 72 ч от начала лечения, требующее смены антимикробного препарата.

Переносимость препаратов считалась:

- Хорошей — при отсутствии побочных эффектов, определенно связанных с приемом препарата.

- Удовлетворительной — при слабовыраженных, транзиторных побочных эффектах, не повлекших отмены препарата.

- Неудовлетворительной — при возникновении побочных эффектов, потребовавших отмены препарата и интенсивной фармакологической коррекции возникших осложнений.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета прикладных программ Statgraph. Сравнение количественных переменных проводилось с помощью t-критерия Стьюдента, качественных — с помощью критерия  $\chi^2$ . Для оценки динамики ОКС на фоне лечения в обеих группах использовался парный критерий Стьюдента.

## Результаты и их обсуждение

Согласно протоколу в исследовании приняли участие 60 больных с острым синуситом, 30 из них

**Таблица 2.** Характеристика больных, включенных в исследование

| Характеристика                                   | Флемоклав Солютаб | Аугментин  |
|--|-------------------|------------|
| Количество больных                               | 30                | 30         |
| Возраст (минимальный — максимальный) (лет)       | 3—10              | 3—10       |
| Средний возраст (лет)                            | 6,2 ± 2,7         | 5,5 ± 2,4  |
| Пол (мужчины/женщины)                            | 15/15             | 15/15      |
| Длительность заболевания до начала лечения (дни) | 12,3 ± 7,5        | 12,5 ± 9,1 |
| Односторонний синусит (n)                        | 7                 | 11         |
| Двусторонний синусит (n)                         | 23                | 19         |
| Сопутствующая патология (n)                      |                   |            |
| отит   | 11                | 6          |
| аденоидит  | 9                 | 8          |
| тонзиллит  | 3                 | 3          |
| аллергоз   | 2                 | 1          |
| бронхиальная астма                               | 2                 | —          |

получали Флемоклав Солютаб, 30 — Аугментин. В каждой из групп было по 15 мальчиков и по 15 девочек. Группы больных не различались по основным демографическим показателям (табл. 2).

Длительность заболевания в группах больных до лечения антибиотиками составила в среднем 12 дней. В группе больных, получавших Флемоклав Солютаб, было больше пациентов с двусторонним процессом в придаточных пазухах носа, чем в группе, лечившихся Аугментином, однако статистически достоверных различий не получено. В качестве сопутствующей патологии преобладали отиты и аденоидиты. В группе больных, получавших Флемоклав Солютаб, было 2 больных с бронхиальной астмой.

Таким образом, статистически значимых различий в группах по исходным демографическим показателям, длительности заболевания, локализации процесса и сопутствующей патологии не было.

Исходный ОКС в группах больных, получавших Флемоклав Солютаб и Аугментин, составил  $9,5 \pm 2,5$  и  $8,9 \pm 1,7$  соответственно (различия недостоверны) (табл. 3). После 72 часов лечения отмечалось снижение показателей ОКС в обеих группах больных, причем в группе Флемоклава Солютаб ОКС был достоверно меньше, чем в группе Аугментина ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о более быстром эффекте Флемоклава, по сравнению с Аугментином. Статистически достоверные различия сохранились между группами и на 10—12 дни ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Количество больных, у которых редукция клинического счета через 72 ч составила более 50%, в группах различалось: при использовании Флемоклава Солютаб таких пациентов было 15 (причем у 4 из них наблюдалась полная нормализация состояния — ОКС = 1), в то

**Таблица 3.** Динамика ОКС в группах больных синуситом, леченных Флемоклавом Солютаб и Аугментином

| Время от начала лечения | Флемоклав Солютаб   | Аугментин       |
|-------------------------|---------------------|-----------------|
| До лечения              | $9,5 \pm 2,5$       | $8,9 \pm 1,7$   |
| После 72 часов          | $4,5 \pm 2,2^* **$  | $6,3 \pm 2,2^*$ |
| На 10—12 дни            | $1,9 \pm 1,2^* ***$ | $3,0 \pm 1,9^*$ |

\* —  $p < 0,01$  по сравнению с исходным уровнем в соответствующей группе; \*\* —  $p < 0,01$  между группами по соответствующему показателю; \*\*\* —  $p < 0,05$  между группами по соответствующему показателю

**Таблица 4.** Клиническая эффективность изученных препаратов на 10—12 день после начала лечения

| Показатель                 | Флемоклав Солютаб | Аугментин |
|----------------------------|-------------------|-----------|
| Значительное улучшение (n) | 24                | 15        |
| Улучшение (n)              | 5                 | 13        |
| Без эффекта (n)            | 1                 | 2         |
| Ухудшение (n)              | —                 | —         |

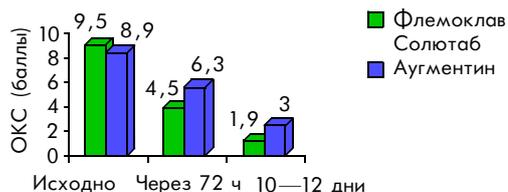
время как в группе леченных Аугментином таких было только 7 больных (из них лишь у 1 ОКС был равен 1). Статистический анализ показал достоверность различий при уровне значимости  $p = 0,05$ .

Клиническая эффективность препаратов, оцененная на 10—12 дни после начала лечения в соответствии с протоколом, представлена в таблице 4.

Получены подтверждения статистически значимых различий между группами по критерию «значительное улучшение» ( $p < 0,01$ ).

Данные клинической оценки проведенного лечения свидетельствуют о том, что Флемоклав Солютаб способствует более быстрой редукции симптоматики, чем Аугментин, при остром синусите у детей.

Переносимость Флемоклава Солютаб была достоверно лучше, чем Аугментина (табл. 5). Общее количество детей, у которых развились побочные эффекты при приеме Флемоклава Солютаб, составило 5 человек (16,7%), при приеме Аугментина — 13 человек (43,3%). Преобладающим нежелательным эффектом Аугментина была диарея, развившаяся у 6 детей (для коррекции применялись зубиотики) (в сравнении с Флемоклавом Солютаб,  $p < 0,05$ ).



**Рисунок 3.** Динамика общеклинического счета (ОКС) при остром синусите у детей, леченных Флемоклавом солютаб и Аугментином

**Таблица 5.** Нежелательные эффекты примененных антибиотиков при синусите у детей

| Нежелательный эффект (л)                | Флемоклав<br>Солютаб | Аугментин |
|---|----------------------|-----------|
| Диарея                                  | 1                    | 6         |
| Боли в животе                           | —                    | 3         |
| Запор                                   | 1                    | —         |
| Аллергические реакции                   | 2                    | 3         |
| Поражения грибами<br>слизистых оболочек | 1                    | 1         |
| Всего                                   | 5                    | 13        |

### Заключение

Итак, нами впервые в отечественной практике получены подтверждения большей клинической эффективности, более быстрого наступления клинического эффекта и принципиально лучшей переносимости амоксициллина/клавуланата в форме Солютаб, чем Аугментина, что существенным образом расширяет возможности антибиотикотерапии синусита. Повышение всасывания клавуланата уменьшает вероятность нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. По сути дела мы впервые сталкиваемся с ситуацией, когда воспроизведенный препарат оказывается по своим свойствам лучше оригинала.

Таким образом, применение Флемоклава Солютаб при остром синусите у детей более эффективно, чем использование обычных форм амоксициллина/клавуланата, и сопровождается достоверно лучшей переносимостью антибиотикотерапии.

### Литература:

- Ioannidis J. P. Technical report: evidence for the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: a systematic overview / J. P. Ioannidis, J. Lau // *Pediatrics*. — 2001. — V. 108. — № 3. — P. E57.
- Oxford L. E. Complications of acute sinusitis in children / L. E. Oxford, J. McClay // *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* — 2005. — V. 133. — № 1. — P. 32—37.
- Brook I. Chronic sinusitis in children and adults: role of bacteria and antimicrobial management // *Curr. Allergy. Asthma. Rep.* — 2005. — V. 5. — № 6. — P. 482—490.
- Карпов О. И. Принципы антимикробной терапии синусита / Консервативные и хирургические методы в ринологии. Под ред. М. С. Плужникова. — СПб: Диалог, 2005. — С. 76—118.
- File T. M. Evolution of amoxicillin/clavulanate in the treatment of adults with acute bacterial rhinosinusitis and community-acquired pneumonia in response to antimicrobial-resistance patterns / T. M. File, M. S. Benninger, M. R. Jacobs // *Clin. Lab. Med.* — 2004. — V. 24. — № 2. — P. 531—551.
- Tellier G. Telithromycin for the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis: a review of a new antibacterial agent / G. Tellier, S. A. Brunton, R. Nusrat // *South Med. J.* — 2005. — V. 98. — № 9. — P. 863—868.
- Randomized, investigator-blinded, multicenter, comparative study of gatifloxacin versus amoxicillin/clavulanate in recurrent otitis media and acute otitis media treatment failure in children / L. Sher et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — V. 24. — № 4. — P. 301—308.
- Sethi S. Efficacy and safety of pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate at 2,000/125 milligrams twice daily for 5 days versus amoxicillin-clavulanate at 875/125 milligrams twice daily for 7 days in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis / S. Sethi, J. Breton, B. Wynne // *Antimicrob. Agents. Chemother.* — 2005. — V. 49. — № 1. — P. 153—160.
- Amoxicillin clavulanic acid: bioequivalence of a novel Solutab tablet and rationale for a twice-daily dosing regimen / H. Sourgens et al. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2004. — V. 42. — № 3. — P. 165—173.
- Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux: medical treatment // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2005. — V. 41 (Suppl. 1). — P. S41—42.