

УДК [616.322-002:579.852]-053.2-085.33

## Сравнительная клиническая и микробиологическая эффективность 7- и 10-дневных курсов новой лекарственной формы джозамицина при лечении острого стрептококкового тонзиллофарингита у детей и подростков

В.А. Кречиков, А.А. Муравьев

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

Проведено сравнение клинической и микробиологической эффективности 7- и 10-дневных курсов джозамицина в лекарственной форме Солютаб при лечении острого стрептококкового тонзиллофарингита (ОСТ) у детей и подростков. В многоцентровое открытое рандомизированное исследование было включено 163 пациента в возрасте от 5 до 16 лет из 4 городов Российской Федерации с симптомами ОСТ, которые были распределены на 2 группы, в одной из которых джозамицин принимался в течение 10 дней, а в другой – в течение 7 дней.

Установлено, что в данной категории пациентов применение новой лекарственной формы джозамицина сопровождалось высокой клини-

ческой (94,8% для 7-дневного и 96,4% – для 10-дневного курса,  $p > 0,05$ ) и микробиологической (92,6% для 7-дневного и 93,3% для 10-дневного курса,  $p > 0,05$ ) эффективностью, вне зависимости от длительности приема, и редкими нежелательными явлениями (9,0% в группе 7-дневного приема и 3,5% в группе 10-дневного приема). Наиболее частыми нежелательными реакциями были явления со стороны ЖКТ. Все выделенные штаммы *S. pyogenes* были чувствительны к джозамицину, МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> составляла 0,125 мкг/мл.

**Ключевые слова:** джозамицин, острый стрептококковый тонзиллофарингит, антибактериальная терапия, комплаентность.

## Comparative Clinical and Microbiological Efficacy of 7-day and 10-day Courses of New Formulation of Josamycin in the Treatment of Acute Streptococcal Tonsillopharyngitis in Children and Adolescents

V.A. Kretchikov, A.A. Muravyov

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

This article presents data of multicenter open-label randomized clinical trial of clinical and microbiological efficacy and safety of 7- and 10-day courses of new formulation («Solutab») of josamycin in the treatment of acute streptococcal tonsillopharyngitis (AST) in children aged 5-16 years. Clinical symptoms of AST and safety were evaluated during treatment (Day 1 (Randomization), Days 3–5, Day 8, Day 11) and follow-up periods (Days

24–26). Microbiological efficacy was assessed at the end of therapy and on Days 24–26. Both regimens showed high clinical (94.8% for 7 days and 96.4% for 10 days,  $p > 0,05$ ) and microbiological (92.6% and 93.3% respectively,  $p > 0,05$ ) efficacy. All isolated *S. pyogenes* strains were susceptible to josamycin, MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> were 0.125 µg/mL. Frequency of adverse events was low: 9.0% in 7-day group and 3.5% in 10-day group with gastrointestinal AE being the most prevalent.

**Key words:** josamycin, acute streptococcal tonsillopharyngitis, antibacterial therapy, compliance.

Контактный адрес:

Владимир Анатольевич Кречиков

Эл. почта: zvall@mail.ru

## Введение

Несмотря на выраженные тенденции к снижению показателей заболеваемости, распространенности, временной нетрудоспособности и смертности, инфекция, вызванная стрептококком группы А, продолжает наносить значительный социально-экономический ущерб и оставаться в числе актуальных проблем здравоохранения страны. Среди этих заболеваний существенную долю составляет *острый стрептококковый тонзиллофарингит* (ОСТ), который возникает чаще у детей в возрасте 7–16 лет. На его долю приходится до 30% всех тонзиллитов, а во время эпидемий этот показатель достигает 50% [1, 2].

Стрептококковая этиология тонзиллофарингита требует обязательного проведения антибактериальной терапии, направленной на эрадикацию *бета-гемолитического стрептококка группы А* (БГСА), с целью быстрой ликвидации симптомов инфекции, предупреждения ранних и поздних осложнений, в первую очередь острой ревматической лихорадки, и предотвращения распространения инфекции, особенно в организованных детских коллективах [3–6].

Для лечения ОСТ при выборе антибиотика необходимо учитывать следующие основные требования: антимикробный препарат должен быть активным в отношении БГСА и оказывать бактерицидное действие, а также создавать достаточные концентрации в тканях (миндалинах), обеспечивая эрадикацию БГСА. Исторически препаратом выбора и «золотым стандартом» при лечении ОСТ являлся пенициллин [4–7]. Однако было показано, что микробиологическая неэффективность (отсутствие эрадикации БГСА) при лечении пенициллином может достигать 25–30% вследствие различных причин: недостаточной комплаентности, плохого проникновения антибиотика в очаг инфекции, носительства и т.д. [8].

За последние 10 лет появилось значительное количество альтернативных пенициллину, но более коротких курсов антибиотикотерапии ОСТ, что обуславливает лучшую комплаентность пациентов [9].

Согласно современным российским и зарубежным рекомендациям, пациентам с известной аллергией на пенициллины в качестве альтернативной терапии рекомендуется назначать макролиды [4–6]. Это связано с тем, что макролидные антибиотики природно высокоактивны против БГСА, хорошо проникают в ткани и экссудат, создавая в них высокие и длительно сохраняющиеся концентрации, обладают постантибиотическим эффектом,

отличаются хорошей переносимостью и высокой безопасностью [10, 11].

В то же время в различных странах мира в последние годы отмечается рост резистентности БГСА к антибактериальным препаратам, распространение новых механизмов устойчивости [12]. Кроме того, во всем мире инфекции верхних дыхательных путей, включая тонзиллофарингит, являются одной из причин необоснованного применения антибиотиков [13]. Эти сведения, а также сообщения о селекции антибиотикорезистентных штаммов при использовании ранних макролидов и о высокой частоте рецидивов *стрептококкового тонзиллофарингита* (СТ) после их использования указывают на необходимость детального исследования клинических и фармакодинамических особенностей современных макролидов, в частности 16-членных, которые могут иметь преимущества по сравнению с 14- и 15-членными макролидами в отношении штаммов с определенными механизмами резистентности, например наличием активного *mef*-гена [11].

Одним из представителей группы 16-членных макролидов является джозамицин, выпускаемый в настоящее время также в лекарственной форме «Солютаб». Стандартной длительностью терапии ОСТ считается курс назначения 10 дней, однако главным недостатком такого курса является недостаточно высокая приверженность (комплаентность) пациентов к лечению, что может приводить к снижению частоты эрадикации БГСА. В ряде исследований было показано, что более короткие курсы макролидных антибиотиков (например, азитромицина и кларитромицина) позволяют достичь сходной с пенициллином клинической и микробиологической эффективности [5, 14–18].

Цель настоящего исследования – сравнительная оценка клинической и микробиологической эффективности и безопасности 7- и 10-дневного курса джозамицина в двух лекарственных формах у детей и подростков.

## Материал и методы

Настоящее исследование являлось многоцентровым открытым проспективным рандомизированным сравнительным исследованием для оценки клинической и микробиологической эффективности и безопасности 7-дневного курса по сравнению со стандартным 10-дневным курсом новой лекарственной формы джозамицина (Вильпрафен Солютаб<sup>®</sup>, Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды) при лечении ОСТ у детей и подростков в возрасте 5–16 лет с массой тела не менее 20 кг. Суточная доза джозамицина составля-

Таблица 1. Схема исследования

Группа терапии	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Первая группа (джозамицин 7 дней)	День 1 Рандомизация	День 3–5	День 8*	День 11	День 24–26
Вторая группа (джозамицин 10 дней)	День 1 Рандомизация	День 3–5	День 8	День 11*	День 24–26

Примечание. \*Визит окончания терапии

Таблица 2. Критерии включения и исключения

Критерии включения	Критерии исключения
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Подписание информированного письменного согласия пациента и его родителей на участие в исследовании.</li> <li>2. Амбулаторные пациенты в возрасте 5–16 лет включительно.</li> <li>3. Масса тела не менее 20 кг.</li> <li>4. Пациенты с клиническими симптомами, характерными для ОСТ (оценка по шкале МакАйзека – 4–5 баллов).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Гиперчувствительность к макролидам в анамнезе.</li> <li>2. Тяжелые заболевания печени и почек.</li> <li>3. Наличие острой или хронической инфекции другой локализации, требующей системной антибактериальной терапии.</li> <li>4. Невозможность регулярно, в соответствии с протоколом, посещать врача.</li> <li>5. Предшествующая системная антибактериальная терапия в течение 7 дней до визита 1, в том числе предшествующая системная антибактериальная терапия данного эпизода тонзиллофарингита.</li> <li>6. Участие в клиническом исследовании в течение последних 30 дней.</li> <li>7. Предшествующее участие в данном исследовании.</li> </ol>

ла 50 мг/кг массы тела внутрь в 2 приема для детей младше 14 лет; начиная с 14-летнего возраста, препарат назначался в дозе 1000 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки. Выбор дозы джозамицина был проведен на основании Инструкции по применению данного препарата. Кроме того, проводилась оценка удобства приема и органолептических свойств новой лекарственной формы джозамицина на основании опроса пациентов и их родителей.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации 1964 г. в ее последней редакции, с учетом правил Надлежащей Клинической Практики (GCP) и ГОСТ Р 52379-2005 [19]. Вся информация об исследовании (протокол, информированное согласие) была рассмотрена и одобрена Этическим комитетом Смоленской государственной медицинской академии. Перед включением ребенка в исследование от него и его родителей или законных представителей было получено письменное информированное согласие.

Набор пациентов проводился в 4 городах Российской Федерации: Екатеринбурге, Красноярске, Москве и Смоленске.

Исследование состояло из 5 визитов пациентов (табл. 1). Оценка клинической эффективности исследуемого препарата проводилась дважды: в первой группе во время визита 3 и визита 5, а во второй группе – во время визита 4 и визита 5. После получения результатов микробиологических исследова-

ний мазков, полученных во время визитов 3, 4 и 5, тем пациентам, у которых во время визита 1 или 2 был выделен БГСА, проводилась оценка микробиологической эффективности исследуемого препарата. Для оценки комплаентности к исследуемому препарату у всех пациентов на визите 2 и визите 3 и у пациентов из второй группы на визите 4 собирались упаковки от использованного препарата (пустые либо с оставшимися таблетками) и производился подсчет оставшегося исследуемого препарата. Количество выданных и возвращенных таблеток фиксировалось в ИРК.

В исследование включались только пациенты, соответствовавшие критериям включения/исключения (табл. 2):

Для оценки вероятности стрептококковой этиологии ОСТ и необходимости назначения *антибактериальной терапии (АБТ)* использовалась шкала МакАйзека (табл. 3) [20].

Для оценки удобства приема и органолептических свойств таблеток исследуемого препарата пациенты или родители, со слов пациента, заполняли анкету на визите 3 для первой группы и визите 4 для второй группы (т.е. после окончания приема препарата).

Оценка безопасности исследуемого препарата (джозамицина) осуществлялась путем выявления новых изменений или жалоб при активном опросе и физическом обследовании пациента, а также

Таблица 3. Шкала МакАйзека и ее интерпретация [20]

Критерий		Оценка, баллы
Температура тела > 38 °С		1
Отсутствие кашля		1
Увеличение и/или болезненность подчелюстных лимфоузлов		1
Отек, гиперемия миндалин		1
<i>Возраст</i>		
3–14 лет		1
15–44 года		0
45 лет и более		-1
Интерпретация результата		
Баллы	Риск БГСА инфекции, %	Тактика
0	1–2	Нет необходимости в дальнейшем обследовании и лечении
1	5–10	
2	11–17	Бактериологическое исследование мазка, АБТ при положительном результате
3	28–35	
≥4	51–53%	Эмпирическое лечение (при высокой лихорадке, плохом общем состоянии и недавнем начале) или бактериологическое исследование

с учетом регистрации нежелательных явлений на визитах 2, 3, 4 и 5.

Для оценки микробиологической эффективности использовался культуральный метод выделения БГСА, чувствительность которого составляет 90–95%. Материалом для исследования служил воспалительный экссудат миндалин и слизистой задней стенки глотки. Материал, поступавший в лабораторию на транспортных средах СОРАН, наносили на селективный кровяной агар с добавлением 5% дефибрированной крови барана. В качестве селективной добавки использовалась субстанция гентамицина сульфата (фирма SIGMA) в концентрации 5 мкг/мл. Посевы инкубировались в атмосфере повышенного содержания CO<sub>2</sub> при температуре 35–37 °С в течение 18–24 часов. В случае отсутствия роста микроорганизмов, подозрительных на принадлежность к БГС, посевы инкубировались еще 24 часа. Подобная практика позволяет значительно повысить чувствительность культурального исследования. Колонии микроорганизмов с зоной бета-гемолиза, типичные по морфологическим признакам исследовались на принадлежность к БГСА по основному фенотипическому признаку – чувствительности к бацитрацину в концентрации 0,04 мкг в диске (Becton Dickinson, США) и наличию группового полисахаридного антигена в реакции латекс-агглютинации со специфическими групповыми сыворотками А, В, С, G, F (Slidex Strepto-Kit, bioMerioeux, Франция). Клинически значимым считалось наличие роста хотя бы одной

колонии БГС. Видовая идентификация стрептококков других серогрупп (не А) выполнялась на микробиологическом анализаторе VITEK 2 Compact (bioMerioeux, Франция) с использованием панелей VITEK 2 GP (bioMerioeux, Франция). Выделенные штаммы БГС суспендировались в триптиказо-соевом бульоне с добавлением 10% глицерина и хранились в морозильной камере при температуре –70 °С.

Чувствительность к 8 антибиотикам оценивалась методом серийных разведений в бульоне Мюллера–Хинтон II (Becton Dickinson, США) с добавлением 5% лизированной лошадиной крови. Для контроля качества использовалась референтная культура *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 из Американской коллекции типовых культур. Результаты определения чувствительности оценивали в соответствии с Российскими методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 [21], за исключением джозамицина, мидекамицина и спирамицина, для которых использовались критерии интерпретации Комитета по антибиотикам Французского общества микробиологов 1996 г. [22] (табл. 4).

Статистический анализ проводился в системе статистического анализа SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows XP). Проверка количественных признаков на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Проверка гипотезы о равенстве дисперсий проводилась с помощью критерия Левена. Сравнение количественных

Таблица 4. Критерии интерпретации определения чувствительности к антибиотикам бета-гемолитических штаммов *Streptococcus spp.*

Антибиотик	МПК, мкг/мл		
	Ч	УР	Р
Пенициллин	≤ 0,12	–	–
Эритромицин	≤ 0,25	0,5	≥ 1
Кларитромицин	≤ 0,25	0,5	≥ 1
Азитромицин	≤ 0,5	1	≥ 2
Спирамицин	≤ 1	2-4	>4
Джозамицин	≤ 1	2-4	>4
Мидекамицин	≤ 1	2-4	>4
Клиндамицин	≤ 0,25	0,5	≥ 1

Примечание. Ч – чувствительный; УР – умеренно резистентный; Р – резистентный.

признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий, проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения или равенству дисперсий, использовался критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия Хи-квадрат и точного двустороннего критерия Фишера.

**Результаты исследования**

В исследование в соответствии с критериями протокола было включено 163 пациента, отобранных из 422 детей с симптомами ОСТ, что составило 38,6% от количества скринированных пациентов. Распределение пациентов по центрам и группам терапии представлено на рис. 1.

Количество детей, которые соответствовали критериям включения и исключения, составило 163, из них 7-дневный курс получали 78, а 10-дневный – 85 пациентов. При сравнении клинических

особенностей обследованных детей не было выявлено статистически значимых различий между группами среди пациентов внутри каждого центра по клиническим признакам и динамике разрешения симптомов, что позволило анализировать далее все параметры без учета места проживания пациентов.

Средний возраст детей в обеих группах составил 11,5 лет, причем показатели стандартного отклонения и диапазона значений были сходными. Исключение составил Красноярск, где возраст пациентов в группе 10-дневного приема был достоверно выше, чем в группе 7-дневного приема джозамицина, что возможно связано с небольшим количеством пациентов, набранных в этом центре.

Не было выявлено достоверных различий массы тела детей, получавших 7- и 10-дневные курсы терапии джозамицином в различных центрах (p>0,05), за исключением центра 04, где масса пациентов в группе 10-дневного приема была достоверно больше, чем в группе 7-дневного приема джозамицина, что можно объяснить более старшим возрастом детей, принимавших препарат в течение 10 дней.

**Оценка клинической эффективности новой лекарственной формы джозамицина.** В популяцию оценки клинической эффективности терапии исследуемым препаратом были включены пациенты, полностью соответствующие следующим критериям:

- для популяции оценки клинической эффективности сразу после завершения терапии (визит 3/4) – посещение пациентом визитов с 1 по 3 для первой группы и визитов с 1 по 4 – для второй группы;
- для популяции оценки клинической эффективности в отдаленном периоде (визит 5) – посещение пациентом всех предыдущих визитов.

Пациенты, преждевременно выведенные из исследования в результате клинической неэф-

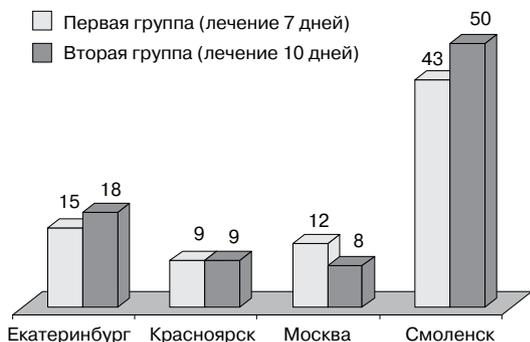


Рис. 1. Распределение включенных в исследование пациентов по лечебным центрам городов России.

Таблица 5. Количество пациентов, у которых были проведены визиты в рамках исследования

Визиты	Первая группа (7 дней)	Вторая группа (10 дней)
Визит 1	78	85
Визит 2	78 (100%)	85 (100%)
Визит 3	77 (98,7%)	85 (100%)
Визит 4	72 (92,3%)	83 (97,6%)
Визит 5	67 (85,9%)	79 (92,9%)

фективности, также были включены в популяцию оценки клинической эффективности.

Как свидетельствуют данные, представленные в табл. 5, к моменту окончания терапии (визит 3 для первой группы и визит 4 для второй группы) из исследования выбыли 1 пациент (1,3%), получавший 7-дневный курс, и 2 пациента (2,4%), получавших джозамицин в течение 10 дней. Однако к последнему визиту (визиту 5) из исследования в целом выбыли 11 пациентов (14,1%) из первой группы и 6 пациентов (7,1%) – из второй группы. Таким образом, к визиту 5 из исследования всего выбыло 17 пациентов.

**Оценка клинических симптомов при включении в исследование (визит 1).** Основными симптомами, послужившими поводом для обращения к врачу, явились лихорадка и боль в горле при глотании. Средняя температура тела была сходной в обеих группах и составила  $38,8 \pm 0,7$  °C при 7-дневном приеме джозамицина и  $38,7 \pm 0,7$  °C – при его 10-дневном применении.

У всех пациентов при включении в исследование отмечалось наличие боли при глотании, причем у большинства детей в обеих группах (87,2% в первой группе и 83,5% во второй группе) она была сильной.

В целом, у подавляющего большинства пациентов в обеих группах ОСТ протекал с наличием гноя в лакунах миндалин (50,0% пациентов в первой группе и 51,8% детей во второй группе). Фолликулярная ангина диагностировалась несколько чаще: у 66,7% детей, распределенных в группу 7-дневного приема, и у 54,1% пациентов, распределенных в группу 10-дневного приема.

Практически у всех пациентов в обеих группах отмечено увеличение подчелюстных лимфатических узлов (у 96,1% детей в первой группе и 96,5% детей во второй группе) и их болезненность (91,0 и 92,9% соответственно). Следует отметить, что в обеих группах преобладала сильная степень выраженности обоих указанных отклонений.

Среди других симптомов, наблюдавшихся у пациентов при включении в исследование, были: выраженная слабость (по 1 пациенту в каждой

группе), сыпь на руках (1 пациент в первой группе, слабая степень), снижение аппетита (1 пациент в первой группе, умеренная степень), боль в коленных суставах (1 пациент во второй группе, слабая степень) и бред во сне (1 пациент во второй группе, сильная степень). У последнего пациента температура тела составила 40,0 °C, что, возможно, объясняет наличие этого симптома.

В целом, на момент включения в исследование между группами сравнения не было выявлено статистически значимых различий по клиническим симптомам тонзиллофарингита.

**Оценка клинических симптомов на 3–5-й день терапии (визит 2).** В рамках исследования первую оценку состояния пациентов в обеих группах проводили на визите 2 через 3–5 дней после начала приема исследуемого препарата. В этот период у большинства детей наблюдалось улучшение общего состояния и уменьшение основных симптомов заболевания.

Во время этого визита повышенная температура тела ( $>36,6$  °C) сохранялась у 78,2% пациентов в первой группе и у 78,8% во второй группе. При этом температура тела  $>38$  °C отмечалась у 10,3% детей, распределенных в группу 7-дневного курса джозамицина, и у 6,0% распределенных в группу его 10-дневного приема. Средняя температура тела была сходной в обеих группах и составила  $37,2 \pm 0,6$  °C в первой группе и  $37,1 \pm 0,5$  °C во второй группе.

Жалобы на боль в горле при глотании сохранялись у 83,3% пациентов, однако по сравнению с исходными данными (визит 1) количество пациентов с сильной степенью выраженности боли значительно уменьшилось: 12,8% пациентов в первой группе (7-дневный курс) против 87,2% на визите 1 и 5,9% детей во второй группе (10-дневный курс) против 83,5% на визите 1.

При орофарингоскопии также была отмечена положительная динамика. Гиперемия слизистой сильной степени выраженности уменьшилась до 30,8% в первой группе и до 20,0% во второй группе, а гиперемия умеренной степени выраженности наблюдалась у 35,9 и 50,6% пациентов соответственно.

На этом визите у большинства пациентов отмечено исчезновение гнойных фолликулов (51,3% в первой группе и 55,3% во второй группе) и гноя в лакунах миндалин (60,2% в первой группе и 54,0% во второй группе).

Увеличение подчелюстных лимфатических узлов сохранялось у большинства пациентов в обеих группах (87,2 и 89,4% соответственно), однако по сравнению с исходными данными отмечена положительная динамика: количество детей с увеличением лимфоузлов выраженной степени снизилось с 58,9 до 14,1% в первой группе и с 49,4 до 11,8% – во второй группе.

Сходная тенденция наблюдалась и для болезненности подчелюстных лимфатических узлов: несмотря на то, что этот симптом сохранялся у 69,3% пациентов, рандомизированных в группу 7-дневного получения джозамицина, и у 70,6% детей, распределенных на прием 10-дневного курса, число детей, у которых отмечалась выраженная болезненность лимфоузлов, уменьшилось с 55,1 до 6,4% в первой группе и с 44,7 до 4,7% – во второй группе.

Другие симптомы, сохранявшиеся у пациентов с момента включения в исследование, были слабой степени выраженности и наблюдались у 3 пациентов из первой группы: слабость (1 пациент), сыпь на руках (1 пациент) и снижение аппетита (1 пациент).

Таким образом, при обследовании детей через 3–5 дней от начала терапии джозамицином не было выявлено статистически значимых различий по динамике симптомов тонзиллофарингита между исследуемыми группами.

**Оценка клинических симптомов после окончания терапии (визит 3/4).** На момент завершения терапии (визит 3/4) у 2 (2,6%) пациентов из первой группы и у 2 пациентов из второй группы (2,4%) была отмечена клиническая неэффективность (лихорадка и отрицательная динамика симптомов тонзиллита). Пациентам был назначен курс альтернативного антимикробного препарата (амоксциллин/клавуланат во всех случаях).

У большинства пациентов после окончания курса приема антибиотика температура тела нормализовалась. Только у 1 (1,3%) пациента в первой группе и у 1 (1,2%) – во второй группе сохранялась температура выше 37 °С (37,2 °С и 37,4 °С соответственно).

В обеих сравниваемых группах большинство пациентов не предъявляли жалобы на боль в горле при глотании (75,3% в первой группе и 92,8 – во второй группе), однако этот симптом отмечался у достоверно большего числа пациентов в первой

группе ( $p=0,002$ ). При орофарингоскопии в группе 7-дневного приема отмечена достоверно ( $p=0,003$ ) большая частота гиперемии слизистой (41,6%) по сравнению с группой 10-дневного приема (20,5%). Гнойные фолликулы выявлялись у 4 (5,2%) пациентов первой группы и у 1 (1,2%) во второй группе, а гной в лакунах миндалин слабой степени выраженности наблюдался только у одного пациента в группе 7-дневного курса.

Увеличенные подчелюстные лимфатические узлы слабой и умеренной степени выраженности пальпировались у 35,1% детей, рандомизированных в группу 7-дневного приема и у 18,1% детей из группы 10-дневного приема ( $p=0,01$ ). Болезненность лимфоузлов отсутствовала у 79,2% пациентов из первой группы и у 95,2% пациентов из второй группы ( $p=0,004$ ).

Достоверно более высокую выраженность симптомов после завершения терапии в первой группе по сравнению со второй группой можно объяснить более ранним сроком обследования пациентов: для первой группы оно проводилось на 8-й день, в то время как для второй группы – на 11-й.

Для того чтобы установить, сохраняются ли отмеченные различия в последующем, было проведено сравнение симптоматики в один и тот же срок – на 11-й день (визит 4) для обеих групп. В целом на визите 4 степень выраженности симптомов была сходной в обеих группах, однако у пациента, принимавшего джозамицин в течение 7 дней, у которого была отмечена неэффективность терапии, сохранялась сильная степень выраженности боли в горле при глотании, гиперемия слизистой, наличие гноя в лакунах миндалин, выраженное увеличение подчелюстных лимфатических узлов и их умеренная болезненность.

У одного пациента, получавшего джозамицин в течение 10 дней, после окончания терапии появился новый симптом – творожистый белый налет на миндалинах слабой степени выраженности, что было расценено как нежелательное явление (НЯ), связанное с присоединением грибковой инфекции полости рта после лечения антибиотиком.

Динамика клинических симптомов в ходе лечения была сходной в обеих группах: если при включении в исследование у каждого пациента отмечались практически все симптомы ОСТ, то на 11-й день от начала приема джозамицина в среднем приходилось по 1 симптому на пациента.

Суммируя приведенные выше данные, можно сделать следующий вывод: несмотря на то что к моменту окончания терапии имелись отличия в выраженности симптомов ОСТ между исследуемыми группами, при оценке состояния пациентов



**Рис. 2.** Клиническая эффективность (в %) 7- и 10-дневных курсов джозамицина.

на 11-й день от начала приема джозамицина выраженность симптомов была сходной в обеих группах и не отмечалось статистически значимых различий при приеме антибиотика 7-дневным и 10-дневным курсом.

**Оценка клинических симптомов в отдаленном периоде (визит 5).** При обследовании пациентов на 24–26-й день после включения в исследование было выявлено, что температура тела у всех детей в обеих группах соответствовала нормальным значениям. У одного пациента, принимавшего джозамицин в течение 10 дней, температура тела составила 36,9 °С, однако у данного пациента не было отмечено каких-либо других симптомов, и он чувствовал себя хорошо.

В этот период у пациентов обеих групп не отмечалось жалоб на боль в горле при глотании, при орофарингоскопии не выявлялись гнойные фолликулы и гной в лакунах миндалин, а при пальпации не было отмечено болезненности подчелюстных лимфатических узлов.

Однако гиперемия слизистой глотки слабой степени выраженности выявлялась у 13 (11,0%) пациентов в первой группе и у 10 детей (12,7%) во второй группе. Увеличение подчелюстных лимфатических узлов слабой степени сохранялось у 6 (9,0%) детей, получавших джозамицин в течение 7 дней, и у 5 (6,4%) пациентов, принимавших его в течение 10 дней. Еще у 2 (3,0%) пациентов в первой группе отмечено увеличение лимфоузлов умеренной степени.

В целом, при оценке состояния пациентов на 24–26-й день после включения в исследование сравниваемые группы статистически не различались по симптомам тонзиллофарингита.

Таким образом, клиническая эффективность в группе 7-дневного приема после окончания терапии составила 97,4%, а в группе 10-дневного курса – 97,6% ( $p=1,0$ ). В отдаленном периоде (визит 5) клиническая эффективность джозамицина в течение 7 дней была практически эквивалентна (94,8%) 10-дневному приему (96,4%), ( $p=0,7117$ ).

Таким образом, не было выявлено достоверных различий в клинической эффективности 7- и 10-дневных курсов после окончания терапии и в отдаленном периоде (рис. 2).

### Описание сопутствующей терапии

В ходе исследования сопутствующая терапия была назначена 23,9% (39/163) пациентам и включала лекарственные средства 6 фармакологических групп. Наиболее часто назначались *нестероидные противовоспалительные средства* (НПВС), которые использовались у 11,7% (19/163) пациентов, включенных в исследование. Наиболее часто назначавшимся препаратом был парацетамол. Второй по частоте группой назначаемых препаратов были витамины – они применялись у 7,9% (13/163) пациентов. Препараты для местного лечения заболеваний горла были назначены 4,9% (8/163) пациентам, причем 7 из них получали гексэтидин и 1 пациент – раствор Люголя. Иммуномодуляторы получали 4,3% (7/163) детей. Антигистаминные препараты, включавшие кетотифен, мебгидролин, фенистил и лоратадин, применялись у 3,7% (6/163) пациентов. Кроме описанных выше препаратов, 3,1% (5/163) детей в течение 9–13 дней принимали препарат «Линекс» для лечения дисбактериоза, однако согласно ИРК у этих пациентов никаких симптомов дисбактериоза не отмечалось. Препарат назначался одновременно с джозамицином.

### Оценка безопасности новой лекарственной формы джозамицина

Из 163 детей, которые получили, по меньшей мере, одну дозу исследуемого препарата в рамках исследования, у 10 (6,1%) пациентов зарегистрировано 10 случаев НЯ, включая 2 случая серьезных НЯ (паратонзиллярный абсцесс у 2 пациентов). В группе 7-дневного приема джозамицина частота НЯ в целом была выше (9,0%) по сравнению с группой 10-дневного приема (3,5%). Однако при более подробном анализе установлено, что НЯ со стороны ЖКТ, которые были самыми частыми НЯ (6 случаев из 10), развивались на 1–5-й день терапии, т.е. в период, когда терапия в обеих сравниваемых группах была одинаковой. Таким образом, можно предположить, что, несмотря на различную частоту НЯ со стороны ЖКТ в нашем исследовании, их частота в большей популяции будет сходной при 7- и 10-дневном курсе терапии.

В данном исследовании количество НЯ, связанных с неэффективностью терапии (паратонзиллярный абсцесс, рецидив ангины), было больше в первой группе (2 случая) по сравнению со второй группой (1 случай). Тем не менее, из-за небольшого

числа НЯ в целом, трудно утверждать, что их частота будет выше при приеме джозамицина в течение 7 дней по сравнению с его 10-дневным применением. Таким образом, можно сделать вывод, что длительность приема джозамицина не оказывала значимого влияния на безопасность антибактериальной терапии.

### Оценка комплаентности пациентов

Оценка комплаентности к проводимой терапии проводилась у всех пациентов в обеих группах. При подсчете количества возвращенных таблеток комплаентность в обеих группах составила 100%.

**Анализ данных анкетирования пациентов или их родителей о результатах применения новой лекарственной формы джозамицина.** Для полноты оценки эффективности новой лекарственной формы джозамицина в лечении детей с ОСТ, применяемой 7- и 10-дневными курсами, после завершения приема препарата (визит 3 для первой группы и визит 4 для второй группы) осуществлялось анкетирование пациентов и их родителей.

На вопросы анкеты ответили все пациенты и их родители, у которых было проведено обследование после окончания терапии (визит 3/4): 77 детей в первой группе и 83 – во второй группе.

По результатам анкетирования, достоверно установлено высокое качество органолептических свойств новой лекарственной формы джозамицина, прием которой понравился либо очень понравился подавляющему большинству пациентов (95,0%). Также подавляющее большинство респондентов в обеих группах (96,3%) отметили, что режим применения антибиотика 2 раза в сутки независимо от приема пищи был для них удобен.

При оценке значения возможности выбора способа приема антибиотика (проглатывание таблетки целиком или ее растворение в воде с образованием суспензии с приятным фруктовым запахом) подавляющее большинство опрошенных (89,6% в первой группе и 89,2% во второй группе) ответили положительно.

При сравнении мнения пациентов об удобстве использования и хранения готовой суспензии и растворимой таблетки джозамицина в форме Солютаб большинство пациентов (70,6%) в обеих группах указали на преимущество растворимой таблетки.

На вопрос относительно желанья принимать джозамицин в форме Солютаб в том случае, если в будущем будет необходим прием антибиотика, большинство респондентов в обеих группах ответили утвердительно.

Таким образом, по результатам анкетирования пациентов и их родителей в рамках данного исследова-

ния можно сделать вывод о том, что прием новой лекарственной формы джозамицина (таблетки Солютаб) в течение 7 и 10 дней не сопровождается отрицательными эмоциями у пациентов, тем самым потенциально способствуя повышению комплаентности, которая является важным фактором достижения эффективности при лечении стрептококкового тонзиллофарингита.

### Оценка микробиологической эффективности новой лекарственной формы джозамицина

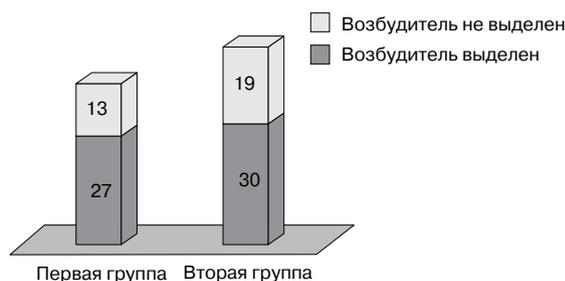
Поскольку микробиологическая часть исследования проводилась только в центре 03 (г. Смоленск), то в популяцию оценки микробиологической эффективности терапии были включены пациенты из этого центра, прошедшие полный курс терапии и у которых были получены мазки из глотки на всех визитах. Исходя из того, что вероятность выделения возбудителя при максимальной оценке по шкале клинических симптомов составляет 51–53%, а чувствительность культурального метода достигает 90–95%, следовательно, существует возможность того, что у ряда пациентов при первичном обследовании (визит 1) не был выделен БГС. Поэтому было решено включать в популяцию оценки микробиологической эффективности также тех пациентов, у которых возбудитель выделялся на визите 2, но не выделялся на визите 1.

На основании этих критериев оценка микробиологической эффективности проводимой терапии проводилась у 57 пациентов: 27 из 40 пациентов в первой группе (7-дневный курс) и 30 из 49 пациентов во второй группе (10-дневный курс) (рис. 3).

Частота первичного выделения возбудителя (БГС групп А, С и G) составила 67,5% в первой группе и 61,2% во второй группе. Частота первичного выделения только БГСА была ниже и составила для обеих групп 53,9% (48 из 89 пациентов).

На последующих визитах возбудитель повторно был выделен у 4 детей, причем на визите 3 – у 1 пациента из второй группы, визите 4 – по 1 пациенту из обеих групп и визите 5 – у 1 ребенка из первой группы.

Микробиологическая неэффективность на момент окончания терапии (визит 3/4) отмечена у 1 ребенка, получавшего 7-дневный курс терапии, и у 2 детей, получавших 10-дневный курс. При заключительном обследовании (визит 5) у одного пациента, получавшего джозамицин в течение 7 дней, был выделен возбудитель – БГС группы С, однако клинически у этого пациента отмечена эффективность терапии. У пациентов, у которых наблюдалось выделение возбудителя после завер-



**Рис. 3.** Частота выделения возбудителя в популяции оценки микробиологической эффективности.



**Рис. 4.** Микробиологическая эффективность 7- и 10-дневных курсов джозамицина, %.

шения терапии (визит 3/4), повторного выделения БГС (визит 5) не отмечено.

Ни у одного из пациентов оценка микробиологической эффективности не была расценена как «микробиологическая эрадикация с последующим рецидивом», т.е. не было отмечено исчезновения БГС в клиническом материале на визите 3 или 4 с появлением БГС в клиническом материале на последующих визитах.

Таким образом, микробиологическая эффективность 7-дневного курса джозамицина на момент окончания приема антибиотика составила 96,3%, а эффективность 10-дневного курса – 93,3% ( $p > 0,05$ ). К моменту визита 5 микробиологическая эффективность приема джозамицина в течение 7 дней составила 92,6%, в то время как этот показатель при приеме антибиотика в течение 10 дней не изменился по сравнению с визитом 4 – 93,3% ( $p > 0,05$ ) (рис. 4).

**Оценка чувствительности выделенных штаммов БГС.** Определение чувствительности возбудителя проводилось только для первичных штаммов, т.е. штаммов, выделенных у пациентов на визите 1 или визите 2. Всего была исследована чувствительность 48 штаммов БГС группы А и 9 штаммов БГС других серогрупп (С и G).

Как следует из табл. 6, включающей антибактериальные препараты, рекомендованные стандартами терапии, все тестируемые антибиотики обладали активностью против выделенных штаммов, за исключением азитромицина, к которому оказались нечувствительными 2 штамма. Значения  $МПК_{50}$  и  $МПК_{90}$  протестированных антибиотиков в отношении штаммов БГСА представлены в табл. 6.

Джозамицин сохранял активность в отношении обоих штаммов, нечувствительных к азитромицину ( $МПК = 0,06$  и  $0,5$  мкг/мл). Оба этих штамма были выделены на визите 1 у двух последовательно включенных в исследование пациентов одного возраста (12 лет), проживающих на одном терапевтическом участке поликлиники, с интервалом в 11 дней, однако более подробная информация о том, находились ли оба эти пациента в близком контакте, отсутствует. Один пациент был рандомизирован в группу приема джозамицина в течение 7 дней, а другой – в течение 10 дней. В обоих случаях отмечена клиническая и микробиологическая эффективность лечения. По данным первичной

**Таблица 6. Чувствительность штаммов БГСА, выделенных у детей со стрептококковым тонзиллофарингитом (n=48)**

Антибиотик	Ч, %	УР, %	Р, %	$МПК_{50}$ , мкг/мл	$МПК_{90}$ , мкг/мл	Диапазон $МПК$ , мкг/мл
Пенициллин	100	0	0	0,03	0,03	0,03
Эритромицин	100	0	0	0,03	0,03	0,03-0,125
Кларитромицин	100	0	0	0,03	0,03	0,03-0,125
Азитромицин	96	4	0	0,03	0,06	0,03-1
Спирамицин	100	0	0	0,125	0,25	0,06-1
Джозамицин	100	0	0	0,125	0,125	0,03-0,5
Мидекамицин	100	0	0	0,125	0,25	0,06-2
Клиндамицин	100	0	0	0,03	0,03	0,03

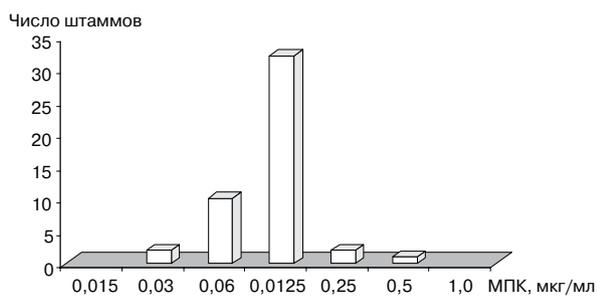


Рис. 5. Распределение МПК джозамицина для БГСА (n=48).

медицинской документации, оба пациента ранее не получали антибактериальной терапии по поводу тонзиллофарингита.

На рис. 5 представлено распределение МПК джозамицина для выделенных у пациентов с ОСТ штаммов БГСА. Для большинства штаммов (32) значение МПК составило 0,125 мкг/мл, что на несколько разведений ниже критерия чувствительности ( $\leq 1$  мкг/мл).

Несмотря на то что этиологическая значимость БГС других групп (не А) в развитии осложнений ОСТ дискутабельна, нами было проведено исследование чувствительности выделенных штаммов *Streptococcus* серогрупп С и G. В ходе исследования не было выявлено штаммов, резистентных к протестированному антибиотикам. МПК<sub>90</sub> джозамицина составила 0,25 мкг/мл.

### Обсуждение результатов

Проблема тонзиллофарингитов, вызванных  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А, стоит остро, так как данная нозология у детей в возрасте 5–16 лет и у лиц молодого возраста (особенно среди лиц в организованных коллективах, находящихся в стесненных условиях) распространяется быстро, тем самым нанося большой экономический ущерб; кроме того – это возможность развития серьезных осложнений [23–25]. Тонзиллофарингит является наиболее частой причиной назначения антибиотиков среди детского населения [26, 27]. Ранее указывалось, что для лечения данной нозологии используют 10-дневный курс пенициллина, который сопровождается низкой комплаентностью пациентов. Кроме того, общеизвестно, что антибиотики группы пенициллинов обладают рядом побочных эффектов, одним из которых является аллергия. За последние 10 лет был предложен ряд альтернативных – более коротких, экономически оправданных курсов антибиотикотерапии данной нозологии, повышающих комплаентность

и снижающих вероятность развития антибиотикорезистентности стрептококка. Так, применение макролидов в качестве альтернативной терапии стрептококкового тонзиллофарингита хорошо себя зарекомендовало во многих странах мира.

В целом, полученные нами данные о динамике разрешения симптомов тонзиллофарингита при приеме джозамицина как в течение 7, так и в течение 10 дней сходны с результатами одного зарубежного исследования, опубликованного в 1987 г. [28], и российского исследования другого 16-членного макролида – мидекамина ацетата, однако следует отметить, что после окончания приема мидекамина у 3 детей (3,6%) сохранялась повышенная температура тела [29]. В исследовании спирамицина, проведенного в нашей стране, наблюдавшаяся динамика улучшения симптоматики ОСТ была сходной с данными нашего исследования [30]. Данных о динамике клинических симптомов в других зарубежных исследованиях джозамицина при ОСТ не представлено [17, 31, 32].

Полученные нами результаты о клинической эффективности джозамицина у детей с ОСТ соответствуют данным других опубликованных работ. Так, в исследовании у 63 детей, получавших джозамицин в течение 10 дней, клиническая эффективность через 5 дней после окончания терапии составила 95,2%, что было сходно с нашими данными [32]. В другом исследовании клиническая эффективность джозамицина также составила более 95% [31]. В открытом рандомизированном исследовании 5-дневного курса джозамицина клиническая эффективность составила 90% через 12 дней от начала терапии и 88% через 30 дней [17]. Эти показатели оказались несколько ниже, чем в нашей работе, однако следует отметить, что джозамицин применялся только 5 дней, и временные рамки проведения визитов также не совпадали.

Клиническая эффективность применения других макролидных антибиотиков, за исключением эритромицина, была сходной с клинической эффективностью джозамицина в нашем исследовании: кларитромицин (как 5-дневный, так и 10-дневный курс) был эффективен в 96–97% случаев [15, 33], азитромицин (5-дневный курс) – в 94–98% [14, 34], спирамицин (10-дневный курс) – в 97% [30], мидекамина ацетат (7- и 10-дневные курсы) – в 95–98% случаев [29].

Таким образом, данные о клинической эффективности джозамицина, полученные в нашем исследовании, в целом соответствовали данным о клинической эффективности джозамицина у детей с ОСТ, а также данным об эффективности других

макролидов, полученным как в российских, так и в международных исследованиях.

Следует отметить, что частота НЯ (в обеих группах) при применении джозамицина у пациентов с ОСТ в нашем исследовании была несколько выше, чем в итальянском исследовании (6,1% по сравнению с 4,8%) [32], но значительно ниже, чем во французском исследовании (6,1% по сравнению с 14,0%) [17]. Эти различия, возможно, связаны с разной практикой выявления и репортирования НЯ, принятой в каждой из стран. Однако профиль НЯ был сходным во всех исследованиях – наиболее частыми НЯ были нарушения со стороны ЖКТ. При анализе НЯ при использовании других макролидов также отмечались значительные различия в их частоте между разными исследованиями: 5,8–14,0% – для кларитромицина [15, 33], 8,6–23% для азитромицина [14, 34], 3,6–15% – для мидекамицина ацетата [29] и 6,8% – для спирамицина [30]. При этом во всех исследованиях наиболее часто отмечались нарушения со стороны ЖКТ.

Полученные нами данные о сопутствующей терапии отличаются от результатов фармакоэпидемиологического исследования лечения пациентов с острым тонзиллофарингитом [35], в котором наиболее частыми препаратами (кроме антибиотиков) были препараты для местного лечения заболеваний горла (48,0% по сравнению с 4,9% в нашем исследовании) и антигистаминные препараты (46,5% по сравнению с 3,7% в нашем исследовании). По данным фармакоэпидемиологического исследования, НПВС применялись в 3 раза чаще (37,6% по сравнению с 11,7% в нашем исследовании), однако частота назначения парацетамола была сходной. В нашем исследовании пациентам не назначались муколитики (4,0% в фармакоэпидемиологическом исследовании), а иммуномодуляторы и пробиотики использовались значительно чаще (0,2–0,7% по сравнению с 4,3 и 3,1% в нашем исследовании). Столь значительное расхождение в частоте назначения разных препаратов может быть связано с тем, что в рамках исследования врачи стремились придерживаться принятых стандартов терапии и в соответствии с условиями протокола назначать только ту терапию, которая действительно была показана пациенту.

Микробиологическая эффективность, наблюдавшаяся в настоящем исследовании, была сходной с результатами зарубежного исследования 10-дневного курса джозамицина, в котором частота эрадикации БГСА на 5-й день от начала терапии составила 98,4%, а на 15-й день – 92,1% [32]. Однако в исследовании, проведенном во Франции, микробиологическая эффективность 5-дневного курса

джозамицина при лечении ОСТ у детей была ниже и составила 88% [17].

Все тестируемые антибиотики обладали активностью против всех штаммов БГСА, за исключением азитромицина, к которому оказались нечувствительны 2 штамма. Необходимо отметить, что среди всех тестируемых не было выявлено ни одного штамма со сниженной чувствительностью (умеренно резистентных и резистентных) к джозамицину. Кроме того, МПК<sub>90</sub> джозамицина (0,125 мкг/мл) была несколько ниже, чем МПК<sub>90</sub> других тестируемых 16-членных макролидов – спирамицина и мидекамицина (0,25 мкг/мл).

В целом, полученные в настоящем исследовании данные о чувствительности штаммов БГСА к джозамицину согласуются с результатами других исследований.

К ограничениям нашего исследования можно отнести небольшое количество полученных штаммов (48) и их выделение только у пациентов из г. Смоленска. Следует помнить, что распространенность резистентности в разных регионах страны может значительно варьировать, что подтверждается результатами ранее проведенного эпидемиологического исследования: в различных регионах России наблюдались разные уровни резистентности к макролидам, например наибольшее распространение резистентные к макролидам штаммы получили на Урале (до 14%), в Северо-Западном регионе (до 10%) и в Сибири (до 9%), тогда как в Южном регионе таких штаммов не выделено [12].

Поэтому, несмотря на то что в нашем исследовании не было выявлено штаммов, резистентных к джозамицину, возможно они существуют на территории нашей страны, однако можно предположить, что их распространенность будет достаточно низкой: по данным эпидемиологического исследования, в России резистентность к 16-членным макролидам находилась на уровне 0,15–1% [12], в Германии к джозамицину были резистентны 1,7% штаммов БГСА [36]. Чувствительность к джозамицину штаммов БГСА, выделенных в Австрии и Венгрии, также была высокой [37].

Поскольку джозамицин относится к 16-членным макролидам, он может обладать активностью в отношении некоторых штаммов БГСА, резистентных к 14- и 15-членным макролидам (эритромицину, кларитромицину, рокситромицину, азитромицину), что и было обнаружено в настоящем исследовании: джозамицин был высокоактивен против 2 штаммов БГСА, нечувствительных к азитромицину.

Следует отметить, что, по данным исследования новой лекарственной формы джозамицина, полученным ранее в России, комплаентность пациен-

тов была максимальной; особенно положительно оценивалась возможность применения джозамицина в виде суспензии у лиц с тонзиллофарингитом, а также у детей дошкольного возраста [38]. В нашем исследовании получены сходные данные: комплаентность пациентов составила 100%, кроме того, достоверно подтверждено высокое качество органолептических свойств новой лекарственной формы джозамицина.

### Заключение

Данное исследование было первым исследованием в нашей стране с целью оценки клини-

ческой и микробиологической эффективности и безопасности короткого (7-дневного) и стандартного (10-дневного) курса 16-членного макролидного антибиотика джозамицина при лечении ОСТ у детей. Исходя из того, что не было обнаружено различий в клинической и микробиологической эффективности между 7- и 10-дневными курсами, с экономической точки зрения и наличия потенциально более высокой комплаентности можно отдать предпочтение 7-дневному курсу назначения этого антибиотика при лечении ОСТ.

### Литература

- Alcaide M.L., Bisno A.L. Pharyngitis and epiglottitis. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21:449-69.
- Caserta M., Flores A. Pharyngitis. In: Mandell GL, et al (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churhill Livingstone; 2010:815-21.
- Danchin M.H., Rogers S., Kelpie L., et al. Burden of acute sore throat and group A streptococcal pharyngitis in school-aged children and their families in Australia. *Pediatrics* 2007; 120:950-7.
- Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита. Практические рекомендации. *Клин Микроб Антимикроб Химиотер* 1999; 1(1):78-82.
- Баранов А.А., Страчунский Л.С. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. *Клин Микроб Антимикроб Химиотер* 2007; 8(3):200-10.
- Bisno A.L., Gerber M.A., Gwaltney J.M., et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35:113-25.
- Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии. Ред.: А.А. Баранов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 608.
- Pichichero M.E., Casey J.R. Systematic review of factors contributing to penicillin treatment failure in *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137:851-7.
- Casey J.R., Pichichero M.E. Metaanalysis of short course antibiotic treatment for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:909-17.
- Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. 3-е издание. Смоленск. МАКМАХ 2007. С. 32-56.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998. 304 с.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. *Клин Микроб Антимикроб Химиотер* 2005; 6:154-66.
- Nyquist A.C., Gonzales R., Steiner J.F., Sande M.A. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA* 1998; 279:875-7.
- Cohen R., Reinert P., De La Rocque F., et al. Comparison of two dosages of azithromycin for three days versus penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:297-303.
- McCarty J., Hedrick J.A., Gooch W.M. Clarithromycin suspension vs penicillin V suspension in children with streptococcal pharyngitis. *Adv Ther* 2000; 17:14-26.
- Pacifico L., Scopetti F., Ranucci A., et al. Comparative efficacy and safety of 3-day azithromycin and 10-day penicillin V treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1005-08.
- Portier H., Bourrillon A., Lucht F., et al; Groupe d'étude de pathologie infectieuse pédiatrique. Treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis in children with a 5-day course of josamycin. *Arch Pediatr* 2001; 8:700-6.
- Takker U., Dzyublyk O., Busman T., et al. Comparison of 5 days of extended-release clarithromycin versus 10 days of penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis/tonsillitis: results of a multicenter, double-blind, randomized study in adolescent and adult patients. *Curr Med Res Opin* 2003; 19:421-29.
- Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 Надлежащая клиническая практика. Москва. Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии, 2005. 33 с.
- McIsaac W.J., White D., Tannenbaum D., et al. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *Can Med Assoc J* 1998; 158:75-83.
- Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890-04). *Клин Микроб Антимикроб Химиотер* 2004; 6:306-359.
- Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. (1996). Zone sizes and MIC breakpoints

- for non-fastidious organisms. Statement 1996 CA-SFM. *Clinical Microbiology and Infection* 1996; 2(Suppl. 1):S46-9.
23. Denny F.W., Wannamaker L.W., Brink W.R., Rammelkamp C.H., Custer E.A. Prevention of rheumatic fever: treatment of the preceding streptococci infection. *JAMA* 1950; 143:151-3
  24. Wannamaker L.W., Rammelkamp C.H. Jr, Denny F.W., et al. Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. *Am J Med* 1951; 10:673-95.
  25. Statements of American Heart Association Council on Rheumatic Fever and Congenital Heart Disease. Protection of rheumatic fever patients. *JAMA* 1953; 151:141-3.
  26. McCaig L.F., Besser R.E., Hughes J.M. Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA* 2002; 287:3096-102.
  27. Schappert S.M. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1997. *Vital Health Stat* 13 1999; i-iv, 1-39.
  28. Elbaz P., Salord J.C. [Comparison of 3 antibiotics, cefaclor, josamycin and penicillin V in the treatment of acute throat infections. A multicenter study: 581 cases]. *Pathol Biol (Paris)* 1987; 35:847-52. [Published in French].
  29. Жаркова Л.П., Богданович Т.М., Егорова О.А. Мидекамицин в лечении острого стрептококкового тонзиллофарингита у детей. *Вопросы педиатрии* 2002; (6):28-31.
  30. Страчунский Л.С., Судилова Н.Н., Забродина Г.А. Спирамицин как альтернатива феноксиметилпенициллину при лечении стрептококковой ангины (тонзиллофарингита) у детей. *Педиатрия* 1999; 77(2):39-42.
  31. Aznar E., Sabater F., Cobarro J., Puig J., Mensa J. [A comparative study of the efficacy of josamycin versus oral penicillin in the treatment of acute tonsillitis]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1991; 42:455-7. [Published in Spanish].
  32. Marchisio P., Bigalli L., Massironi E., et al. Josamycin versus erythromycin in the treatment of streptococcal pharyngitis in children. *Chemioterapia* 1987; 6(2 Suppl):413-14.
  33. Levenstein J.H. Clarithromycin versus penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27(Suppl A):67-74.
  34. Venuta A., Laudizi L., Beverelli A., et al. Azithromycin compared with clarithromycin for the treatment of streptococcal pharyngitis in children. *J Int Med Res* 1998; 26:152-58.
  35. Козлов С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А. и др. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Тер архив* 2004; 76(5):45-51.
  36. Sauermann R., Gatringer R., Graninger W., et al. Phenotypes of macrolide resistance of group A streptococci isolated from outpatients in Bavaria and susceptibility to 16 antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:53-7.
  37. Gatringer R., Sauermann R., Lagler H., et al. Antimicrobial susceptibility and macrolide resistance genes in *Streptococcus pyogenes* collected in Austria and Hungary. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24:290-3.
  38. Спичак Т.В. Эффективность джозамицина при острых респираторных инфекциях у детей. *Педиатрия* 2009; (4):33-6.