

Антибактериальная терапия острого стрептококкового тонзиллофарингита: результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования по применению препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС

С.А. Карпищенко[✉], М.А. Рябова, О.М. Колесникова, М.Ю. Улупов

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Острый тонзиллофарингит (ОТФ и ТФ) является одним из наиболее распространенных типов инфекций дыхательных путей. При бактериальной этиологии заболевания назначаются антибиотики пенициллинового ряда, в частности амоксициллин + клавулановая кислота. Диспергируемые формы антибактериальных препаратов обладают рядом преимуществ над таблетками, покрытыми пленочной оболочкой, характеризуются лучшими фармакокинетическими параметрами, повышающими эффективность и безопасность лечения, а также комплаентность пациентов.

Цель. Сравнить эффективность и безопасность препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в форме диспергируемых таблеток и амоксициллина с клавулановой кислотой в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, в терапии острого стрептококкового ТФ. **Материалы и методы.** В рандомизированном открытом сравнительном клиническом исследовании приняли участие 60 взрослых пациентов с диагнозом «острый стрептококковый ТФ». Пациенты в 1-й группе ($n=30$) получали препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в форме диспергируемых таблеток по 875+125 мг 2 раза в сутки. Группа 2 ($n=30$) получала амоксициллин + клавулановую кислоту в таблетках, покрытых пленочной оболочкой (Амоксиклав) по 875+125 мг 2 раза в сутки. Длительность курса лечения составила 10 дней. Всем пациентам проводили общеклинический и оториноларингологический осмотры, стрептатест, оценку симптомов ОТФ по шкале МакАйзека, выраженности боли в горле, трудности глотания, отечности (опухания) горла, измерение температуры тела, оценку общего клинического впечатления проводимой терапии, приверженности лечению, анализ частоты нежелательных явлений до лечения, через 3 дня после начала терапии и после завершения курса (10-й день).

Результаты. Выздоровление наступило у 96,6% пациентов в 1-й группе по данным осмотра на 10-й день лечения и у 93,3% пациентов – во 2-й группе. Скорость регресса лихорадки была выше в 1-й группе – на 3-й день лечения нормализация температуры отмечалась у 36,6% пациентов и у 30% – в группе сравнения. Болевой синдром, симптомы опухания горла и трудности при глотании достоверно ($p<0,01$) регрессировали к 10-му дню у пациентов обеих групп лечения. Частота развития нежелательных реакций на 10-й день лечения в 1-й группе составила 10%, во 2-й – 33,3% ($p=0,03$).

Заключение. Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС обладает высокой терапевтической эффективностью в лечении острого стрептококкового ТФ, сопоставимой с препаратом Амоксиклав в таблетках, покрытых оболочкой. При этом диспергируемые таблетки Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС продемонстрировали достоверно более высокий профиль безопасности по сравнению с простой таблетированной формой.

Ключевые слова: острый тонзиллофарингит, β -гемолитический стрептококк группы А, антибактериальная терапия, амоксициллин + клавулановая кислота

Для цитирования: Карпищенко С.А., Рябова М.А., Колесникова О.М., Улупов М.Ю. Антибактериальная терапия острого стрептококкового тонзиллофарингита: результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования по применению препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС. Терапевтический архив. 2024;96(3):273–279. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202653

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Острый тонзиллофарингит (ОТФ и ТФ) является одним из наиболее распространенных типов инфекций дыхательных путей. Чаще ОТФ имеет вирусную этиологию. Бактериальный возбудитель выявляется в 5–17% случаев, при этом чаще всего встречается β -гемолитический стрептококк группы А [1].

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по лечению ОТФ, системная антибактериальная терапия показана только при инфекции, вызванной β -гемо-

литическим стрептококком группы А, так как без данного лечения может возникнуть ряд осложнений [2, 3].

Системная антибактериальная терапия (АБТ) при лечении ОТФ позволяет предотвратить развитие острой ревматической лихорадки, профилактировать развитие гнойных осложнений, способствует более раннему купированию клинических симптомов заболевания, улучшает качество жизни.

Высокая клиническая эффективность и низкая токсичность амоксициллина с клавулановой кислотой составляет основу антимикробной химиотерапии на современном эта-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Карпищенко Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии с клиникой. E-mail: karpischenkoss@mail.ru

Рябова Марина Андреевна – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии с клиникой

Колесникова Ольга Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии с клиникой

Улупов Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии с клиникой

[✉]Sergey A. Karpishchenko. E-mail: karpischenkoss@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1124-1937

Marina A. Ryabova. ORCID: 0000-0002-6714-9454

Olga M. Kolesnikova. ORCID: 0000-0002-4826-0886

Mikhail Yu. Ulupov. ORCID: 0000-0002-8460-9889

Antibacterial therapy for acute streptococcal tonsillopharyngitis: results of a randomized comparative clinical trial with amoxicillin + clavulanic acid EXPRESS

Sergey A. Karpishchenko[✉], Marina A. Ryabova, Olga M. Kolesnikova, Mikhail Yu. Ulupov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. Acute tonsillopharyngitis is one of the most common types of respiratory tract infections. In case of bacterial etiologies of the disease, penicillin antibiotics are prescribed, in particular amoxicillin + clavulanic acid. Dispersible forms of antibiotics have a number of advantages over film-coated tablets and are characterized by better pharmacokinetic parameters that increase the effectiveness and safety of treatment, as well as patient compliance.

Aim. To compare the effectiveness and safety of Amoxicillin + Clavulanic acid EXPRESS in the form of dispersible tablets and amoxicillin with clavulanic acid in film-coated tablets in the treatment of acute streptococcal tonsillopharyngitis.

Materials and methods. A randomized comparative clinical study involved 60 adult patients diagnosed with acute streptococcal tonsillopharyngitis. Group 1 ($n=30$) received the Amoxicillin + Clavulanic acid EXPRESS, dispersible tablets, 875+125 mg 2 times a day at the beginning of meals. Group 2 ($n=30$) received Amoxiclav, film-coated tablets, 875+125 mg 2 times a day at the beginning of meals. The duration of the treatment was 10 days. The following procedures were performed to all participants: general clinical and otorhinolaryngological examinations, an express test to detect group A streptococcal antigens in a smear from the posterior pharyngeal wall (streptatest), assessment of symptoms of acute tonsillopharyngitis on the Mclsaac scale, severity of sore throat, difficulty swallowing, swelling of the throat, measurement of body temperature, assessment of the clinical global impression of the therapy, adherence to treatment, frequency of the adverse reactions before treatment, 3 days after the beginning of therapy and after the course completion (day 10).

Results. Recovery occurred in 96.6% of patients in group 1 according to examination on the 10th day of treatment and in 93.3% of patients in group 2. The rate of fever regression was higher in group 1 – on the 3rd day of treatment, normalization of temperature was observed in 36.6% and 30% of patients in the comparison group. Pain syndrome, symptoms of throat swelling and difficulty swallowing significantly ($p<0.01$) regressed by the 10th day in patients of both treatment groups. The incidence of adverse reactions on the 10th day of treatment in group 1 was 10%, in group 2 – 33.3% ($p=0.03$).

Conclusion. Amoxicillin + Clavulanic acid EXPRESS has high therapeutic efficacy in the treatment of acute streptococcal tonsillopharyngitis, comparable to the Amoxiclav in film-coated tablets. At the same time, dispersible tablets of Amoxicillin + Clavulanic acid EXPRESS demonstrated a significantly higher safety profile compared to the simple tablet form.

Keywords: acute tonsillopharyngitis, group A β -hemolytic streptococcus, antibacterial therapy, Amoxicillin + Clavulanic acid

For citation: Karpishchenko SA, Ryabova MA, Kolesnikova OM, Ulupov MYu. Antibacterial therapy for acute streptococcal tonsillopharyngitis: results of a randomized comparative clinical trial with amoxicillin + clavulanic acid EXPRESS. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):273–279. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202653

пе, занимая ведущее место при лечении ОТФ, применяется в клинической практике как эпизодически возникающих, так и рецидивирующих форм данного заболевания [4, 5].

Таблетированные лекарственные формы (ЛФ) антибактериальных препаратов (АБП) обладают определенными недостатками, в частности более низкой биодоступностью, связанной с неравномерным всасыванием лекарственного средства (биодоступность амоксициллина в капсулах или таблетках, покрытых оболочкой, составляет 70%¹), возникновением трудности при глотании крупных таблеток, особенно у пациентов с дисфагией, детей и пожилых; повышением риска развития расстройств пищеварительного тракта под воздействием невсосавшейся части препарата. В диспергируемых ЛФ описанные эффекты минимизированы благодаря улучшенным фармакокинетическим характеристикам, что показано в ряде исследований [6]. Диспергируемые таблетки (ДТ) быстро распадаются в жидкости (в течение 10–30 с) с образованием суспензии, которая обеспечивает более высокий и стабильный уровень абсорбции в тонком кишечнике [7]. Равномерное и полное всасывание препарата гарантирует его высокую биодоступность и эффективность, кроме того, сокращается время контакта действующего вещества со слизистой оболочкой и микрофлорой кишечника, способствуя улучшению профиля безопасности препарата [8, 9]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения и ЮНИСЕФ (UNICEF – United Nations International Children's Emergency Fund) рекомендуют применять АБП в виде ДТ, так как их использование не только увеличивает эффективность те-

рапии, но и снижает риск развития антибиотикорезистентности и частоту побочных эффектов [10, 11].

Одним из представителей АБП в форме ДТ, обладающих высокой биодоступностью, является препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС (международное непатентованное наименование: амоксициллин + клавулановая кислота, ЗАО «ЛЕККО», ГК Фармстандарт, Россия). Режим дозирования, действующее вещество, ЛФ препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС аналогичны референтному оригинальному препарату по данным исследования биоэквивалентности [12].

Представляет интерес изучение терапевтической эквивалентности и сравнение профилей безопасности ДТ препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС и простой таблетированной формы амоксициллина с клавулановой кислотой в терапии бактериального ОТФ, чем продиктована актуальность настоящего клинического исследования.

Цель исследования – сравнить эффективность и безопасность препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в форме ДТ и амоксициллина с клавулановой кислотой в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, в терапии стрептококкового ОТФ.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено рандомизированное открытое сравнительное клиническое исследование. Клиническое наблюдение за пациентами проводилось в рамках рутинной медицинской практики в соответствии со всеми требованиями регуляторных органов. Все испытуемые

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Флемоксин Солутаб.

подписывали добровольное информированное согласие на участие до начала исследования.

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола старше 18 лет; наличие письменного информированного согласия пациента на включение в исследование; пациенты, способные выполнять процедуры исследования и строго соблюдать указания врача относительно медикаментозной терапии; диагноз «острый стрептококковый ТФ», подтвержденный результатами экспресс-теста для выявления антигенов стрептококка группы А в мазке с задней стенки глотки, соответствующий критериям МакАйзека² [13].

Критерии не включения: индивидуальная непереносимость компонентов препаратов в анамнезе; наличие аллергии и/или непереносимости β-лактамов АБП; отказ подписать информированное согласие на участие в исследовании; наличие сопутствующих соматических заболеваний в стадии обострения и декомпенсации; иммуносупрессивное состояние; наличие других инфекционных заболеваний; тяжелые психические отклонения; онкологические заболевания; тяжелое органическое поражение печени и/или почек; прием амоксициллина с клавулановой кислотой в течение 3 мес, предшествовавших началу исследования; необходимость назначения других АБП; прием пробенецида, аллопуринола, метотрексата, микофенолата мофетила, антикоагулянтов, любых препаратов симптоматической терапии для уменьшения боли в горле (анальгетиков, анестетиков, антисептиков и других в любой ЛФ); несоответствие критериям включения.

Критерии исключения: добровольный отказ пациента от участия в исследовании; развитие серьезных нежелательных реакций (НР); возникновение неблагоприятных явлений и реакций, не отвечающих критериям серьезности, при развитии которых, по мнению исследователя, дальнейшее участие в исследовании может оказать негативное влияние на здоровье или благополучие пациента; развитие в процессе лечения состояний, ассоциирующихся с критериями не включения, которых не было на момент включения в исследование; отсутствие динамики или отрицательная динамика клинических симптомов ОТФ на 3-й день проводимой терапии; прием любых препаратов, относящихся к запрещенным; обнаружение несоответствия пациента требованиям протокола после включения в исследование.

Случаев исключения пациентов из исследования не было.

Все прошедшие скрининг пациенты ($n=60$) рандомизированы в 2 группы терапии в соотношении 1:1 методом непрозрачных запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов.

Пациенты группы 1 ($n=30$) получали препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в форме ДТ по 875+125 мг 2 раза в сутки в начале приема пищи. Пациенты группы 2 ($n=30$) получали амоксициллин + клавулановую кислоту (препарат Амоксиклав) в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, по 875+125 мг 2 раза в сутки в начале приема пищи. Длительность курса лечения в обеих группах составила 10 дней.

Все пациенты прошли клиническое обследование для постановки диагноза «острый стрептококковый ТФ», включающее сбор жалоб, медицинского анамнеза, общеклинический и оториноларингологический осмотр с оценкой симптомов ОТФ по шкале МакАйзека (табл. 1), а также экспресс-тест для выявления антигенов стрептококка группы А в мазке с задней стенки глотки (стрептатест).

Таблица 1. Шкала МакАйзека

Table 1. Mclsaac score

Балльная оценка	Вероятность наличия стрептококковой инфекции у пациентов, %		Предлагаемая тактика ведения пациента
	≥15 лет	3–14 лет	
0 баллов	7	8	Отсутствие показаний к бактериологическому исследованию и/или назначению антибиотиков
1 балл	12	14	Назначение АБТ по результатам экспресс-теста и/или бактериологического исследования
2 балла	21	23	Назначение АБТ на основании клинической картины
3 балла	38	37	
≥4 баллам	57	55	

Клиническое наблюдение включало 3 визита. Визит 1 (очный) – до начала приема препарата на этапе скрининга и принятия решения о включении пациента в программу. После сбора жалоб, анамнестических данных, общеклинического и оториноларингологического осмотра проводили процедуру рандомизации в группы исследования и последующее назначение лекарственного препарата. На данном этапе всем включенным в исследование пациентам выдавали дневник самонаблюдения для ежедневного (с 1-го по 10-й день терапии) самостоятельного заполнения шкал: выраженности боли в горле (ВАШ – визуально-аналоговая шкала), трудности при глотании (DSS – Difficulty Swallowing Scale), отечности (опухания) горла (SWOTS – Swollen Throat Scale), а также внесения данных о температуре тела. Пациенты подробно проинструктированы по правилам заполнения шкал и измерения температуры тела.

Визит 2 (дистанционный, звонок по телефону) – 3-й день от начала курса лечения. Проводили оценку изменения клинических симптомов ОТФ по шкалам ВАШ, DSS, SWOTS. В случае положительной динамики продолжали проводимую терапию, при отсутствии динамики или ухудшении состояния пациента исключали из исследования для подбора в дальнейшем другого варианта терапии. Оценивали также общее клиническое впечатление от лечения по шкале CGI-I (Clinical Global Impression – Improvement Scale) и регистрировали нежелательные явления (НЯ) (количество и тип).

Визит 3 (очный) – завершение терапии – 10-й день приема препарата. По окончании лечения проводили повторно общеклинический и оториноларингологический осмотры, собирали и анализировали данные дневника самонаблюдения (выраженность боли в горле, трудности глотания, отечности (опухания) горла у пациента по шкалам ВАШ, DSS, SWOTS и измерения температуры тела), врачом-исследователем оценивался клинический исход терапии на основании динамики указанных симптомов (хороший и удовлетворительный исходы расценивались как показатель эффективности терапии), регистрировались НЯ. Пациентам также предлагали заполнить опросник Мориски–

²Экспресс-диагностическая система для определения *in vitro* β-гемолитического стрептококка группы А «Стрептатест» (Streptatetest). Аннотация. 2013

Таблица 2. Опросник Мориски–Грина (Morisky Medication Adherence Scale – 4)**Table 2. Morisky Medication Adherence Scale – 4**

№	Вопрос	Варианты ответа	
		да	нет
1	В процессе лечения Вы забывали принять препарат?		
2	Вы невнимательно относитесь ко времени приема препарата?		
3	Если Вы чувствовали себя лучше, то Вы прекращали прием препарата?		
4	Если Вы чувствовали себя плохо после приема препарата, то Вы пропускали следующий прием?		

Грина по оценке приверженности проводимой терапии и шкалу общего клинического впечатления CGI-I.

Шкала выраженности боли в горле (ВАШ) представляет собой 10-балльную шкалу, где 0 баллов – отсутствие боли, 10 баллов – максимальная выраженность симптома [14]. Пациенту предлагали сделать глотательное движение и оценить выраженность боли в горле, отметив соответствующий балл.

DSS и SWOTS представляют собой 100-миллиметровые шкалы для определения субъективного затруднения и дискомфорта при глотании, где 0 мм – нет трудности при глотании/отсутствие ощущения отечности горла, 100 мм – максимальная выраженность симптома [15].

Клинический исход терапии оценивался оториноларингологом во время осмотра на визите 3. Достиженные результаты проведенной терапии определяли как выздоровление – полное исчезновение клинических симптомов ОТФ после лечения, улучшение – существенное уменьшение выраженности клинических симптомов ОТФ после лечения. Эффективность лечения в группах оценивали по абсолютному и относительному количеству пациентов, достигших выздоровления и улучшения. Регистрировали также скорость наступления клинического эффекта от проводимой терапии на основании результатов заполнения дневника самонаблюдения.

Приверженность проводимой терапии (в баллах) оценивали по опроснику Мориски–Грина (табл. 2). Результаты подсчитывались по следующим параметрам: ответ «да» – 1 балл, ответ «нет» – 0 баллов. Если в сумме набралось 0 баллов, это свидетельствовало о высокой приверженности; 1 балл – средняя приверженность; >1 балла – низкая приверженность [16].

Анализ общего клинического впечатления проводимой терапии проводили по результатам заполнения шкалы CGI-I (в баллах от 0 до 7: 0 баллов – не поддается оценке; 1 балл – сильно улучшилось; 2 балла – улучшилось; 3 балла – минимальное улучшение; 4 балла – без изменений; 5 баллов – минимальное ухудшение; 6 баллов – ухудшилось; 7 баллов – сильно ухудшилось). Пациенту предлагали оценить общее улучшение состояния независимо от того, связано ли оно, по мнению оценивающего, исключительно с лекарственной терапией, оценить, насколько оно (общее состояние) изменилось по сравнению с исходным. По окончании исследования проведен подсчет количества пациентов с результатом 1 и 2 балла по шкале CGI-I, что соответствует значительному улучшению состояния испытуемого [17].

Оценка безопасности проводимой терапии базировалась на анализе НЯ и НР и серьезных НЯ, которые регистрировали на каждом визите.

Согласно протоколу исследования планировалось проводить анализ данных по эффективности в популяциях пациентов РР (Per protocol – все рандомизированные пациенты, получившие терапию) и ИТТ (Intent-to-treat – все

Таблица 3. Распределение пациентов в группах по полу, возрасту и баллу по шкале МакАйзека**Table 3. The distribution of patients in groups by gender, age and Mclsaac score**

Параметр	Группа		p
	1-я	2-я	
<i>Пол</i>			
женский	22 (73,3%)	16 (53,3%)	0,18*
мужской	8 (26,7%)	14 (46,7%)	
<i>Возраст</i>			
Медиана (Q1; Q3)	32,0 (23,5; 35,8)	27,0 (21,0; 34,8)	0,28**
<i>Шкала МакАйзека, баллы</i>			
1	0 (0,0%)	1 (3,3%)	0,71*
2	7 (23,3%)	5 (16,7%)	
3	12 (40,0%)	12 (40,0%)	
4	11 (36,7%)	12 (40,0%)	

*Критерий χ^2 Пирсона.

**Критерий Манна–Уитни.

рандомизированные пациенты). Подгруппы пациентов РР и ИТТ в настоящем исследовании совпали.

Статистическую обработку и оформление результатов анализа проводили с помощью пакета статистических программ Scipy 1.12.0, Statsmodels 0.14.1, Seaborn 0.13.1, Python 3.10. Выбор параметрических или непараметрических критериев для представления данных и тестирования статистических гипотез определяли результатами критерия Колмогорова–Смирнова (заключением о наличии/отсутствии статистически значимых отличий распределения соответствующего показателя от закона нормального распределения). Сравнение качественных показателей между группами терапии проведено с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Для сравнения количественных показателей между группами терапии использован *t*-тест Стьюдента для независимых совокупностей или *U*-критерий Манна–Уитни. Для сравнения количественных показателей в группах использован *T*-критерий Уилкоксона. Для анализа дисперсии показателей в группах применяли метод ANOVA (смешанная модель). Для оценки достоверности различий между процентными долями двух выборок, в которых зарегистрирован интересующий эффект, использован критерий Барнарда. Статистические тесты проведены для односторонней гипотезы при уровне статистической значимости, равном 0,05.

Результаты и обсуждение

В исследование включены 60 взрослых пациентов с ОТФ стрептококковой этиологии. Среди пациентов было 22 муж-

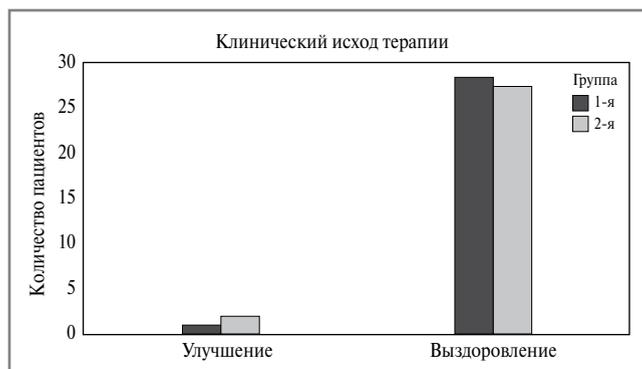


Рис. 1. Количество пациентов в 1 и 2-й группах с выздоровлением и улучшением на фоне терапии.

Fig. 1. Number of patients in groups 1 and 2 with recovery and improvement on therapy.

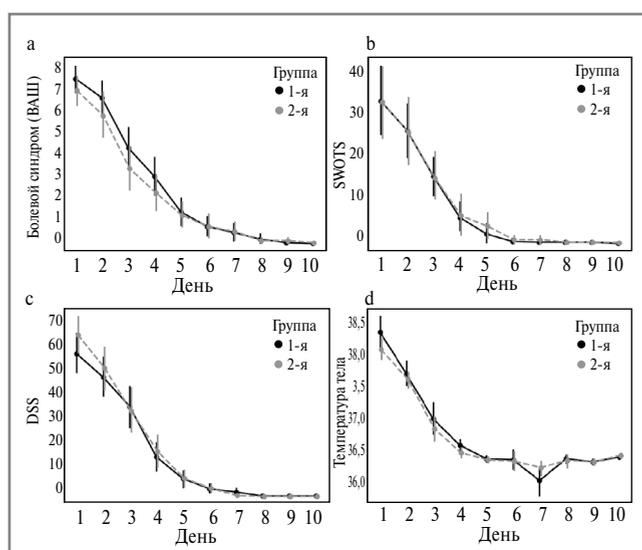


Рис. 2. Динамика клинических симптомов ОТОФ у пациентов по результатам заполнения дневников самонаблюдения на фоне терапии.

Fig. 2. The change over time of OTO clinical symptoms in patients according to self-observation diaries during therapy.

чины и 38 женщин. Возрастной диапазон обследуемых составил от 18 до 57 лет (средний возраст – $31,05 \pm 9,56$ года).

Пациенты в группах не различались по полу, возрасту и результатам диагностической шкалы МакАйзека ($p > 0,05$) (табл. 3).

Большинство пациентов с диагнозом ОТОФ по клинической шкале МакАйзека имели 3–4 балла.

У всех пациентов с ОТОФ, которые получали системную АБТ амоксициллином с клавулановой кислотой в течение 10 дней, вне зависимости от групп, отмечено значимое объективное клиническое улучшение, которое не потребовало применения дальнейшей системной АБТ. В 1-й группе, которая получала препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС, у 29 человек (96,6%) наблюдалось полное выздоровление против 28 человек (93,3%) во 2-й группе, которые получали амоксициллин + клавулановую кислоту (Амоксиклав) в форме таблеток, покрытых оболочкой. Различия не были статистически значимы (точный тест Фишера; $p = 1,0$). У 1 пациента в 1-й группе и 2 па-

циентов во 2-й группе на визите 3 сохранялась гиперемия задней стенки глотки при фарингоскопии, однако пациенты чувствовали себя хорошо (рис. 1).

При оценке симптомов на 3-й день лечения все пациенты, включенные в исследование, отметили улучшение. По шкале клинического впечатления CGI-I у 11 пациентов (36,6%) в 1-й группе определили очень сильное улучшение против 9 (30,0%) во 2-й группе, сильное улучшение – у 17 (56,7%) против 20 (66,7%) пациентов соответственно. Различия между группами не были статистически значимы (критерий χ^2 Пирсона; $p = 0,678$).

На 3-й день лечения боль в горле отсутствовала у 3 пациентов (10%) в 1-й группе и у 6 пациентов (20%) во 2-й группе, трудность глотания не отмечали у себя 3 пациента (10%) в 1-й группе и 4 (13,3%) – во 2-й, отечности горла не ощущали по 5 пациентов (16,7%) в обеих группах. Нормализация температуры тела к 3-му дню лечения наблюдалась у большего количества пациентов в 1-й группе (11 пациентов, 36,6%), чем во 2-й (9 пациентов, 30%). По всем четырем показателям различия между группами оказались статистически не значимы (точный тест Фишера; $p = 0,47$; $p = 1,0$; $p = 1,0$; $p = 0,78$ соответственно).

Сопоставимость групп сравнения по клинической эффективности подтверждена при анализе полученных данных по окончании проводимой терапии. По шкале общего клинического впечатления проводимой терапии CGI-I на 10-й день лечения (визит 3) 26 (86,7%) пациентов в 1-й группе отметили очень сильное улучшение против 27 (90,0%) во 2-й группе, однако различие не было статистически значимым (точный тест Фишера; $p = 0,72$). Все остальные пациенты в группах отметили сильное улучшение. Боль в горле отсутствовала у 29 (96,7%) пациентов в 1-й группе и у 30 (100%) пациентов – во 2-й группе (точный тест Фишера; $p = 1,0$), трудности при глотании и отечности горла не отмечали у себя все пациенты в обеих группах. Температура тела к 10-му дню лечения нормализовалась у всех больных.

Динамика болевого синдрома, чувства опухания горла, затруднения при глотании и температуры тела за все время лечения по данным дневников самонаблюдения представлена на рис. 2.

По результатам дисперсионного анализа (смешанная модель ANOVA) оказалось, что день лечения (внутригрупповой фактор) значимо влиял на симптоматику ($p < 0,001$ по всем показателям), а группа лечения (межгрупповой фактор) не влияла ($p = 0,32$; $p = 0,6$; $p = 0,9$; $p = 0,2$ соответственно). Значимого взаимодействия между факторами также не было. Таким образом, все пациенты в обеих группах отмечали положительную динамику симптомов на фоне системной АБТ в течение 10 дней.

Высокая комплаентность назначенному режиму антибиотикотерапии – это не только залог высокой ее эффективности, но и важное условие снижения риска развития антибиотикорезистентности [18]. При анализе приверженности проводимой терапии по опроснику Мориски–Грина высокая приверженность терапии наблюдалась у 23 пациентов (76,7%) в 1-й группе и 24 (80%) – во 2-й. Средняя приверженность терапии отмечена у 7 (23,3%) пациентов в 1-й группе и 5 (16,7%) – во 2-й. У 1 пациента во 2-й группе была низкая приверженность терапии. Пациент объяснил это тем, что невнимательно относился ко времени приема препарата и иногда забывал взять препарат из-за суточного графика работы. Разница между группами не была статистически значимой (критерий χ^2 Пирсона; $p = 0,5$).

Обращает на себя внимание хорошая переносимость препаратов сравнения. Серьезных НЯ во время исследова-

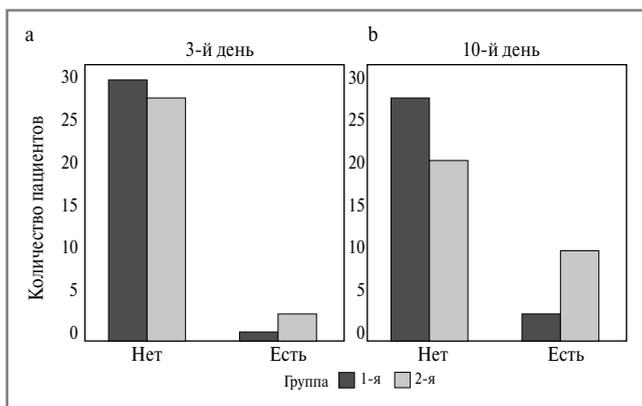


Рис. 3. Количество пациентов с зарегистрированными НР на фоне проводимой терапии на визитах 2 (a) и 3 (b).

Fig. 3. The number of patients with reported ADRs during therapy at visits 2 (a) and 3 (b).

ния не зарегистрировано. При оценке частоты НР у пациентов во время приема АБТ в течение 10 дней (рис. 3) отмечено, что в 1-й группе к 3-му дню терапии НР наблюдались у 1 пациента (3,3%), во 2-й группе – у 3 испытуемых (10%). Разница не была статистически значима (точный тест Барнарда для таблиц сопряженности 2×2 ; $p=0,417$). К 10-му дню лечения в 1-й группе, получавшей препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в диспергируемой форме (ДФ), выявлена достоверно более низкая частота НР, чем при приеме амоксициллина с клавулановой кислотой в таблетках, покрытых оболочкой. В 1-й группе НР встречались в 3 случаях (10%), а во 2-й группе – в 10 (33,3%) – у каждого 3-го пациента (см. рис. 3). Данная разница достигла уровня статистической значимости 0,05 (точный тест Барнарда для таблиц сопряженности 2×2 ; $p=0,03$).

Во всех случаях степень тяжести НР, связанных с приемом АБП, к 3-му дню лечения была легкая и не требовала отмены лечения. К 10-му дню лечения у 2 пациентов в 1 и 2-й группах и 2 пациентов во 2-й группе наблюдались НР средней степени тяжести в виде послабления стула (диареи), вероятно, связанные с приемом исследуемого препарата, но не потребовавшие отмены терапии.

Таким образом, за весь период наблюдения в 1-й группе пациентов НР были только в виде послабления стула (диареи до 5–6 раз в сутки) у 3 (10%) пациентов. У 1-го пациента диарея легкой степени возникла с 1-го дня приема препарата, у 2 и 3-го пациентов – соответственно на 5 и 8-й день приема препарата. Во 2-й группе пациентов НР в виде диареи наблюдались у 6 (20%) пациентов, у 4 (13%) пациентов отмечалась кожная реакция легкой степени по типу крапивницы, при этом у 2 пациентов расценили данную реакцию как аллергическую. Никто из пациентов не прекратил прием АБП и дополнительно не принимал антигистаминные препараты. В 1-й группе кожных реакций, в том числе в виде крапивницы, во время приема АБП не наблюдалось (рис. 4).

Различия в частоте НР в группах сравнения могут быть связаны с ЛФ АБП. Для действующего вещества амоксициллина + клавулановой кислоты характерны такие НР, как диарея, кандидоз, сыпь. В связи с этим ДФ препарата является перспективным вариантом терапии, так как она способствует быстрому и максимальному всасыванию действующего вещества в верхних отделах тонкого кишечника, что обеспечивает более высокие и стабильные концентрации в крови и минимизирует воздействие на микрофлору кишечника, снижая количество НР [6].

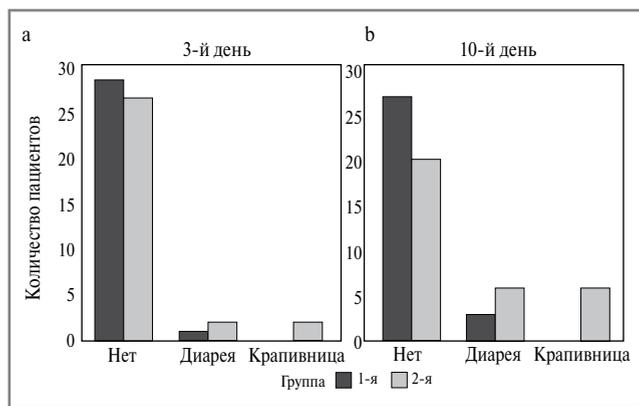


Рис. 4. Распределение НР в группах пациентов по типам на 3-й (a) и 10-й (b) день терапии (визиты 2 и 3).

Fig. 4. Distribution of ADRs in patient groups by type on day 3 (a) and day 10 (b) of treatment (visits 2 and 3).

Заключение

ОТФ является распространенной патологией в клинической практике, оказывающей значительное влияние на самочувствие и повседневную жизнедеятельность пациентов. Более того, ОТФ опасен возникновением осложнений, которые могут привести не только к инвалидности пациента, но и к летальному исходу. Выбор АБП обусловлен чувствительностью возбудителя, скоростью наступления эффекта, благоприятным фармакокинетическим профилем, прежде всего для тканевого распределения, а также безопасностью и удобством применения. Амоксициллин с клавулановой кислотой является эффективным антибиотиком пенициллинового ряда для лечения острых и рецидивирующих форм ОТФ.

Результаты проведенного исследования по сравнению эффективности и безопасности препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в форме ДТ и амоксициллина с клавулановой кислотой в таблетках, покрытых пленочной оболочкой (Амоксиклав), позволяют сделать следующие выводы:

- препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в ДФ обладает высокой эффективностью в лечении ОТФ, сопоставимой с препаратом Амоксиклав (амоксициллин с клавулановой кислотой) в таблетках, покрытых оболочкой;
- применение препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС сопровождалось более быстрым клиническим регрессом в отличие от препарата сравнения по данным динамики снижения температуры тела;
- препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в ДФ характеризуется высоким уровнем приверженности пациентов терапии на всем протяжении его приема;
- препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в ДФ имеет достоверно более благоприятный профиль безопасности по сравнению с препаратом в простой таблетированной форме по частоте развития НР (диареи и кожной сыпи).

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АБП – антибактериальный препарат
АБТ – антибактериальная терапия
ВАШ – визуально-аналоговая шкала
ДТ – диспергируемая таблетка
ДФ – диспергируемая форма
ЛФ – лекарственная форма
НР – нежелательная реакция

НЯ – нежелательное явление
ОТФ – острый тонзиллофарингит
ТФ – тонзиллофарингит
CGI-I – Clinical Global Impression – Improvement, оценка общего клинического впечатления от лечения
DSS – Difficulty Swallowing Scale, оценка трудности при глотании
SWOTS – Swollen Throat Scale, оценка отечности (опухания) горла

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Furuncuoglu Y, Saglam F, Kutluhan A. Acute exudative tonsillitis in adults: The use of the Centor score and some laboratory tests. *Turk J Med Sci.* 2016;46(6):1755-9. DOI:10.3906/sag-1510-93
- Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит). Клинические рекомендации: утв. Министерством здравоохранения РФ / Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. М. 2021 [Ostryi tonzillit i faringit (Ostryi tonzillofaringit). Klinicheskie rekomendatsii: utv. Ministerstvom zdравookhraneniia RF / Natsional'naia meditsinskaia assotsiatsiia otorinolaringologov. Moscow. 2021 (in Russian)].
- Хронический тонзиллит. Клинические рекомендации: утв. Министерством здравоохранения РФ / Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. М. 2021 [Khronicheskii tonzillit. Klinicheskie rekomendatsii: utv. Ministerstvom zdравookhraneniia RF / Natsional'naia meditsinskaia assotsiatsiia otorinolaringologov. Moscow. 2021 (in Russian)].
- Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Выбор антибиотика при обострении тонзиллита. *Медицинский совет.* 2015;15:40-3 [Karpishchenko SA, Kolesnikova OM. Antibiotic of choice for exacerbation of tonsillitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2015;(15):40-3 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2015-15-40-3
- Колесникова О.М., Карпищенко С.А., Легкова Ю.В. Противовоспалительная терапия заболеваний глотки. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2019;25(3):53-9 [Kolesnikova OM, Karpishchenko SA, Legkova YuV. Anti-inflammatory therapy of throat diseases. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2019;25(3):53-9 (in Russian)]. DOI:10.33848/foliorl23103825-2019-25-3-53-9
- Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия.* 2019;64:3-4 [Zyryanov SK, Baybulatova EA. The use of new dosage forms of antibiotics as a way to improve the effectiveness and safety of antibiotic therapy. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2019;64:3-4 (in Russian)]. DOI:10.24411/0235-2990-2019-10020
- Cortvriendt WR, Verschoor JSC, Hespse W. Bioavailability study of a new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration. *Arzneimittelforschung.* 1987;37(8):977-9. PMID:3675699
- Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Хохлова Т.А., Рогова О.А. Рациональная антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей. *Медицинский совет.* 2014;(1):62-7 [Tatochenko V, Bakradze M, Khokhlova T, Rogova O. Rational antibiotic therapy of respiratory infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2014;(1):62-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2014-1-62-67
- Sánchez Navarro A. New formulations of amoxicillin/clavulanic acid: A pharmacokinetic and pharmacodynamic review. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(11):1097-15. DOI:10.2165/00003088-200544110-00001
- Отит средний острый. Клинические рекомендации: утв. Министерством здравоохранения РФ / Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. М. 2021 [Otit srednii ostryi. Klinicheskie rekomendatsii: utv. Ministerstvom zdравookhraneniia RF / Natsional'naia meditsinskaia assotsiatsiia otorinolaringologov. Moscow. 2021 (in Russian)].
- Amoxicillin Dispersible Tablets: Market and Supply Update. UNICEF Supply Division. May 2018. Available at: <https://www.unicef.org/supply/media/511/file/amoxicillin-dispersible-tablets-market-and-supply-update.pdf>. Accessed: 02/26/2024.
- Перечень взаимозаменяемых препаратов, 2022. Режим доступа: <https://base.garant.ru/73355325/> Ссылка активна на 26.02.2024 [List of interchangeable drugs, 2022. Available at: <https://base.garant.ru/73355325/> Accessed: 02/26/2024 (in Russian)].
- Mclsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ.* 1998;158(1):75-83. PMID:9475915
- Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet.* 1974;304:1127-31. DOI:10.1016/s0140-6736(74)90884-8
- Schachtel B, Aspley S, Shephard A, et al. Utility of the sore throat pain model in a multiple-dose assessment of the acute analgesic flurbiprofen: A randomized controlled study. *Trials.* 2014;15:263. DOI:10.1186/1745-6215-15-263
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24(1):67-74. DOI:10.1097/00005650-198601000-00007
- Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: Applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry.* 2007;4(7):28-37. PMID:20526405
- Вёрткин А.Л., Шамуилова М.М., Кнорринг Г.Ю. Особенности и преимущества применения современных форм антибиотиков с улучшенными фармакокинетическими свойствами. *Лечащий врач.* 2022;9(25):61-4 [Vertkin AL, Shamuilova MM, Knorring GYu. Features and benefits of using new forms of antibiotics with improved pharmacokinetic properties. *Lechaschi Vrach.* 2022;(9):61-4 (in Russian)]. DOI:10.51793/OS.2022.25.9.011

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.02.2024



OMNIDOCTOR.RU