



¹ НИИ ревматологии
РАМН;

² ФГУ «Центральная
клиническая
больница
с поликлиникой»
УДП РФ, Москва

Фармакотерапия А-стрептококкового тонзиллита как основа первичной профилактики ревматической лихорадки

Д. м. н. Б.С. БЕЛОВ¹, О.Л. БЕЛОВА²

Проблема острого тонзиллита, вызванного бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), по-прежнему сохраняет свою актуальность. В настоящей статье представлены данные, свидетельствующие о «возрождении» высоковирулентной БГСА-инфекции и увеличении частоты осложнений (острая ревматическая лихорадка, синдром токсического шока), обоснована необходимость рациональной антибактериальной терапии данной патологии. Препаратами выбора для лечения острых форм БГСА-тонзиллита являются пенициллины (амоксициллин, бензатин-пенициллин, феноксиметилпенициллин) и цефалоспорины I поколения (цефадроксил), а при непереносимости бета-лактамов – макролиды (спирамицин, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин, мидекамицин, джозамицин). При наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита, когда вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазы, достаточно высока, применяют ингибитор-защищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат) или цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил). Антибиотики-линкозамыны (линкомицин, клиндамицин) используют в терапии острого и хронического БГСА-тонзиллита как препараты резерва.

Острый тонзиллит (ангина)* характеризуется воспалением одного или нескольких лимфоидных образований глоточного кольца (чаще – небных миндалин) и принадлежит к числу широко распространенных инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей.

Наиболее значимым бактериальным возбудителем острого тонзиллита является бета-гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*, БГСА). Реже острый тонзиллит вызывают вирусы, стрептококки групп С и G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheria* (дифтерия), анаэробы и спирохеты (ангина Симановского – Плаута – Венсана), крайне редко – микоплазмы и хламидии [1].

БГСА передается воздушно-капельным путем. Вероятность заражения увеличивается при высокой обсемененности и тесном контакте. Источниками инфекции являются больные и (реже) бессимптомные носители. Характерна высокая скорость

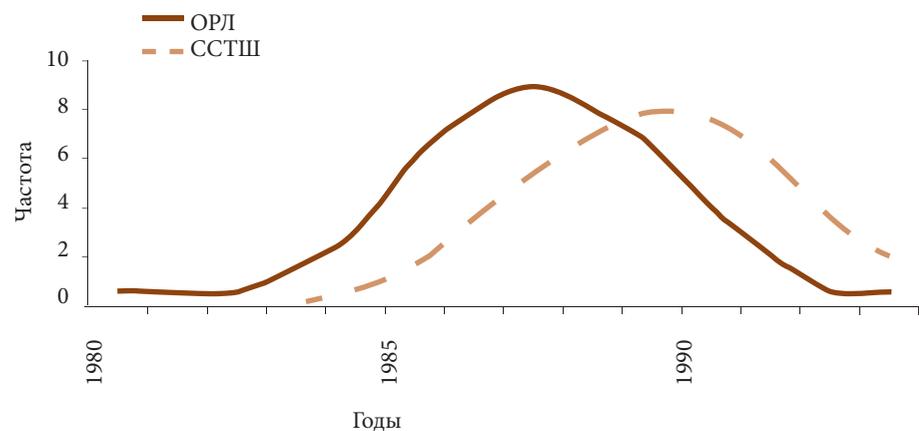
* В зарубежной литературе широко используются взаимозаменяемые термины «тонзиллофарингит» и «фарингит».



распространения инфекции, особенно в организованных коллективах. Поражаются преимущественно дети в возрасте 5–15 лет и лица молодого возраста. Точные данные официальной статистики по БГСА-инфекциям отсутствуют. Однако, как свидетельствуют результаты американских исследований, практически каждый ребенок, достигший 5-летнего возраста, имеет в анамнезе перенесенную БГСА-инфекцию глотки, а в возрасте 13 лет количество эпизодов заболевания достигает трех [2]. При этом прямые и косвенные расходы, связанные с каждым случаем БГСА-тонзиллита/фарингита, составляют 205 долл. США. При экстраполяции этих данных на все население США сумма указанных затрат колеблется от 224 млн до 539 млн долл. США ежегодно [3].

Вся имеющаяся на сегодня информация свидетельствует о том, что по крайней мере в ближайшие несколько десятилетий человечество не сможет избавиться от стрептококка этой группы. Более того, проведенный В.Д. Беляковым эпидемиологический анализ показал, что в конце XX века появилась и распространяется новая высоковирулентная агрессивная модификация БГСА-инфекции, которая, судя по ее биологическим характеристикам, способна проявить такую же мощь, как и в начале XX века [4].

Данное предположение уже нашло свое подтверждение. В середине 1980-х гг. в США, стране с наиболее благоприятными медико-статистическими показателями, разразилась вспышка острой ревматической лихорадки (ОРЛ) среди детей и молодых людей. Причем в большинстве случаев заболевали дети из семей, годовой доход которых превышал средний по стране (то есть у них было отдельное жилище, полноценное питание, возможность своевременного получения квалифицированной медицинской помощи). Примечательно, что в большинстве



ОРЛ – острая ревматическая лихорадка.
ССТШ – синдром стрептококкового токсического шока.

Рис. 1. Частота ОРЛ и синдрома стрептококкового токсического шока в США

случаев диагноз ОРЛ был поставлен с опозданием. Среди наиболее вероятных причин этой вспышки заболевания далеко не последнюю роль сыграл и так называемый врачебный фактор. Как оказалось, многие молодые врачи никогда не видели больных с ОРЛ, не предполагали возможности циркуляции стрептококка в школьных коллективах, не знали о профилактическом значении пенициллина и часто вообще не имели представления о том, что при БГСА-тонзиллитах/фарингитах нужно применять антибиотики.

В конце 1980-х – начале 1990-х гг. из США и ряда стран Западной Европы стали поступать сообщения о чрезвычайно тяжелой инвазивной БГСА-инфекции, протекающей с гипотензией, коагулопатией и полиорганной недостаточностью. Для обозначения этого состояния был предложен термин «синдром стрептококкового токсического шока» (strepto-coccal toxic shock-like syndrome) по аналогии со стафилококковым токсическим шоком. И хотя основными «входными воротами» для этой угрожающей жизни инфекции служили кожа и мягкие ткани, в 10–20% случаев заболевание ассоциировалось с первичным очагом, локализующимся в лимфоидных структурах носоглотки. Более того,

при анализе инвазивных БГСА-инфекций в США в 1985–1992 гг. установлено, что кривые заболеваемости ОРЛ и синдромом токсического шока стрептококкового генеза были очень схожими как по времени, так и по амплитуде (рис. 1) [5].

На сегодняшний день истинные причины «возрождения» высоковирулентной БГСА-инфекции остаются полностью не раскрытыми. В связи с этим точный диагноз и обязательная рациональная антибиотикотерапия БГСА-тонзиллита (в том числе его малосимптомных форм) стали играть еще более важную роль как в контроле за распространением этих инфекций, так и в профилактике осложнений.

Клиническая картина БГСА-тонзиллита хорошо известна и представлена в ряде публикаций, доступных для российских врачей [6–8]. В рамках этой статьи хотелось бы еще раз подчеркнуть, что диагноз БГСА-тонзиллита



Таблица 1. Шкала McIsaac для диагностики БГСА-тонзиллита/фарингита*

Критерий	Оценка, баллы
Лихорадка $\geq 38^\circ$	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность подчелюстных лимфоузлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст	
Моложе 15 лет	1
15–45 лет	0
Старше 45 лет	-1

Алгоритм назначения антибактериальной терапии (АБТ) при отсутствии условий для микробиологического исследования:

- 0–1 балл – АБТ не показана;
- 2 балла – АБТ по усмотрению врача;
- 3–5 баллов – АБТ.

* Адаптировано по [9].

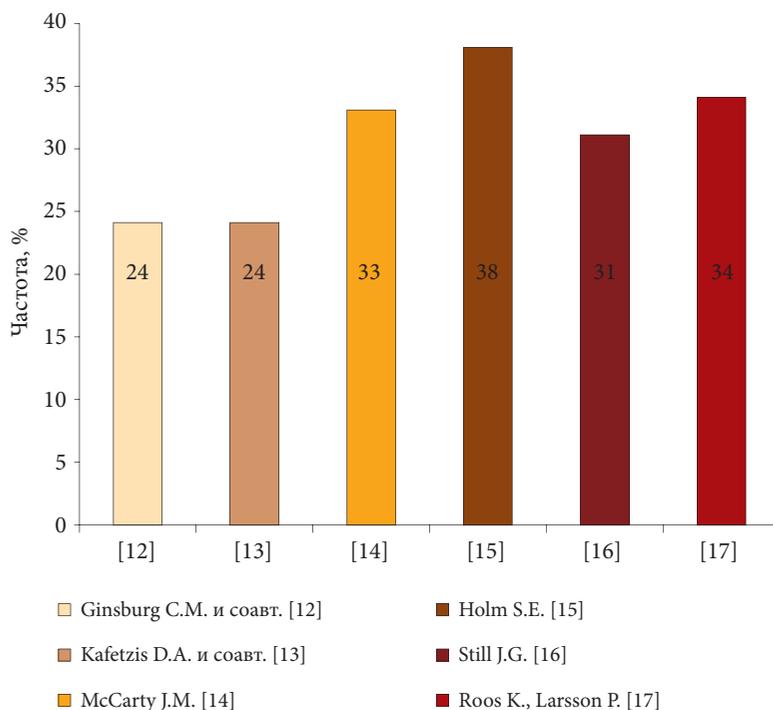


Рис. 2. Частота неудач применения пенициллина при БГСА-инфекциях глотки в клинических исследованиях

должен быть подтвержден микробиологическим исследованием мазка с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки. Однако культуральный метод не позволяет дифференцировать активную инфекцию от БГСА-носительства, а современные экспресс-тесты, несмотря на их высокую специфичность, отличаются сравнительно низкой чувствительностью, то есть отрицательный результат диагностики не исключает стрептококковую этиологию заболевания. В настоящее время канадскими авторами [9] разработан и апробирован на большой группе пациентов клинический алгоритм, позволяющий при первом осмотре больного предположить наличие БГСА-инфекции глотки и, соответственно, решить вопрос о назначении эмпирической антимикробной терапии при невозможности выполнения микробиологического исследования (табл. 1).

Учитывая возможность спонтанного купирования клинической симптоматики БГСА-тонзиллита и выздоровления без каких-либо осложнений, некоторые врачи при курации таких больных совершенно необоснованно отдают предпочтение местному лечению (полоскание, ингаляции и т.д.) в ущерб системной антибиотикотерапии. Подобный подход представляется совершенно неправильным и даже вредным для больного из-за угрозы развития весьма серьезных последствий. На сегодняшний день истинные причины упомянутого «возрождения» высоковирулентной БГСА-инфекции остаются полностью не раскрытыми. В связи с этим точный диагноз и обязательная рациональная антибиотикотерапия БГСА-тонзиллита (в том числе его малосимптомных форм) стали играть еще более важную роль как в контроле за распространением этих инфекций, так и в профилактике осложнений.

К одной из первых публикаций об успешном применении пени-



циллина G (бензилпенициллина) при БГСА-инфекции относится датированная 1948 г. работа из Дании [10]. Однако истинная значимость пенициллина была установлена несколькими годами позже в исследованиях, выполненных с привлечением солдат-новобранцев одной из баз ВВС США в штате Вайоминг. При этом частота развития ОРЛ среди лиц, пролеченных по поводу ангины депо-формой пенициллина G, была в 23 (!) раза меньше по сравнению с группой, не получавшей лечение [11].

В конце 1950-х гг. в клиническую практику была внедрена кислотоустойчивая лекарственная форма препарата (пенициллин V, феноксиметилпенициллин), что позволило проводить успешную терапию БГСА-инфекций глотки путем перорального приема антибиотика. В дальнейшем эффективность и безопасность пенициллинов были подтверждены в многочисленных клинических исследованиях с включением большого количества пациентов (детей и взрослых).

Несмотря на то, что БГСА по-прежнему сохраняет чувствительность к бета-лактамам антибиотикам, в последние годы отмечаются определенные проблемы в терапии тонзиллитов, вызванных этим микроорганизмом. По данным разных авторов, частота случаев неэффективности пенициллинотерапии БГСА-тонзиллитов составляет 24–30% и даже достигает 38% (рис. 2). В качестве возможных причин этого явления называются следующие.

1. *Низкая комплаентность больных.* Известно, что более чем у половины пациентов на 4-й день болезни исчезает лихорадка и боль в горле, а к концу 6-х суток клиническая симптоматика БГСА-тонзиллита купируется практически полностью. В связи с этим многие больные самостоятельно прекращают прием антибиотика. По имеющимся данным, при назначении стандартной 10-дневной схемы пенициллино-

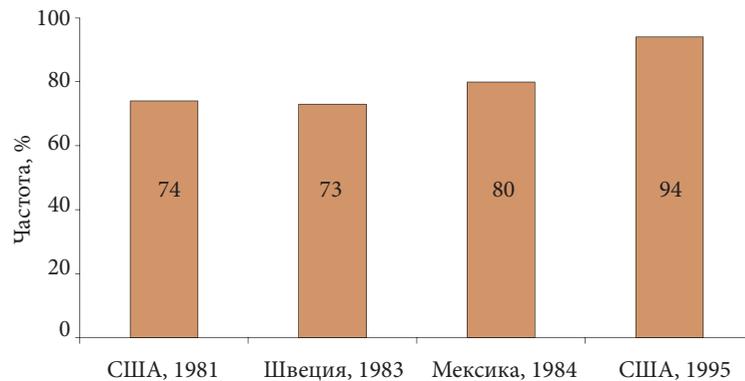


Рис. 3. Частота выделения микробов ко-патогенов, продуцирующих бета-лактамазы, при хроническом тонзиллите

терапии на 9-е сутки продолжали прием препарата всего лишь 8% больных [18]. Более того, анализ причин упомянутой вспышки ОРЛ в США позволил выявить, что в 10–15% случаев пациенты не соблюдали сроки лечения пенициллином предшествовавшей заболеванию БГСА-инфекции глотки.

2. *Гидролиз пенициллина специфическими ферментами бета-лактамазами, которые продуцируются микроорганизмами ко-патогенами (S. aureus, H. influenzae, M. catarrhalis и др.), присутствующими в глубоких тканях миндалин при хроническом тонзиллите.* Известно, что у здоровых лиц миндалина в норме колонизированы ротоглоточной микрофлорой, представляющей около 100 различных видов микробов-комменсалов. При наличии хронического воспалительного процесса в миндалинах и под влиянием антибиотиков (особенно пенициллина) состав оральной флоры претерпевает изменения, выражающиеся в увеличении числа штаммов бактерий, способных продуцировать бета-лактамазы (феномен селективного прессинга). Показано, что к концу XX века частота выявляемости ко-патогенов, продуцирующих бета-лактамазы, у детей с хроническим рецидивирующим тонзиллитом повысилась до 94% (рис. 3) [19].

3. *Реинфицирование БГСА.* Риск реинфекции особенно велик в

закрытых и полужакрытых коллективах (детские сады, школы, училища, дневные стационары и т.д.). Сообщают, что реинфекция может развиваться при контакте как с инфицированным лицом, так и с контаминированными предметами. Среди 104 детей, получивших 10-дневный курс пенициллина по поводу БГСА-тонзиллита, А-стрептококки были выделены повторно на съемных ортодонтических при-

Частота случаев неэффективности пенициллинотерапии БГСА-тонзиллитов составляет 24–30% и даже достигает 38%. Одна из возможных причин этого явления — гидролиз пенициллина специфическими ферментами бета-лактамазами, которые продуцируются микроорганизмами ко-патогенами, присутствующими в глубоких тканях миндалин при хроническом тонзиллите.

способлениях (19% случаев) и на зубных щетках (11% случаев). Авторы делают вывод о том, что упомянутые предметы, вероятно, могут быть источником реинфекции у некоторых больных [20].



Таблица 2. Дозы и режим введения антибиотиков при остром БГСА-тонзиллите

Антибиотики	Суточная доза (кратность)		Длительность (дни)
	Взрослые	Дети	
<i>Пенициллины</i>			
бензатин-пенициллин	2,4 млн ЕД	1,2 млн ЕД	однократно
феноксиметилпенициллин ¹⁾	1,5 г (3)	0,75 г (3)	10
амоксциллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	10
<i>Цефалоспорины</i>			
цефадроксил	1 г (2)	30 мг/кг (1–2)	10
При непереносимости бета-лактамовых антибиотиков			
<i>Макролиды</i>			
спирамицин	6 млн ЕД (2)	3 млн ЕД (2)	10
азитромицин	0,5 г – 1-й день, затем 0,25 г (1) ²⁾ или 0,5 г в 1 прием ³⁾	12 мг/кг (1) ^{2),4)}	5
рокситромицин	0,3 г (2)	5 мг/кг (2)	10
klarитромицин	0,5 г (2)	15 мг/кг (2)	10
мидекамицин	1,2 г (3)	50 мг/кг (3)	10
джозамицин	1,5 г (3)	40–50 мг/кг (3)	10
эритромицин ⁵⁾	1,5 г (3)	40 мг/кг (3)	10
При непереносимости макролидов и бета-лактамовых антибиотиков			
<i>Линкозамиды</i>			
линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10
клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10

Примечания.

¹⁾ Рекомендуется преимущественно для лечения детей, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии.

²⁾ Схемы одобрены FDA.

³⁾ Схема одобрена Фармкомитетом РФ.

⁴⁾ Согласно последним данным [38, 39], ранее одобренная Фармкомитетом РФ схема (10 мг/кг/сут в 1 прием в течение 3 дней, курсовая доза 30 мг/кг) значительно уступает по бактериологической эффективности как 5-дневной схеме (12 мг/кг/сут в 1 прием в течение 5 дней, курсовая доза 60 мг/кг), так и препаратам сравнения.

⁵⁾ Для эритромицина характерно наиболее частое по сравнению с другими макролидами развитие побочных реакций, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта.

4. *Нарушение колонизационной резистентности.* Альфа-стрептококки, являющиеся представителями сапрофитной микрофлоры глотки, защищают последнюю от колонизации БГСА. Показано, что после курса антибиотикотерапии у больных, ротоглотку которых колонизировали альфа-стрептококками (в виде орального спрея), отмечалась более низкая частота рецидивов БГСА-тонзиллита, чем в контрольной группе (2 и 23% соответственно) [21]. Следовательно, бактерицидное действие пеницилина на альфа-гемолитические стрептококки может нарушить этот протективный механизм.

5. *Носительство БГСА.* Растущее число неудач пенициллино-терапии может быть отражением увеличения в популяции численности носителей БГСА – лиц, у которых ротоглотка колонизирована А-стрептококками, но клинические симптомы инфекции отсутствуют. По данным мета-анализа, частота асимптомного БГСА-носительства среди детей колебалась от 3 до 26%, составляя в среднем 12% [22].

6. *Феномен интернализации.* В ряде исследований показано, что БГСА, являющиеся по сути внеклеточными патогенами, могут проникать внутрь эпителиальных клеток слизистой оболоч-

ки дыхательных путей и таким образом быть защищенными от действия бета-лактамовых антибиотиков [23, 24].

Как видно из таблицы 2, препараты пенициллинового ряда остаются средствами выбора при лечении острых форм БГСА-тонзиллита. Оптимальным препаратом из группы оральных пенициллинов представляется амоксициллин, который по противострептококковой активности аналогичен ампициллину и феноксиметилпенициллину, но существенно превосходит их по своим фармакокинетическим характеристикам, отличаясь более высокой биодоступностью (95, 40 и 50% соответственно) и меньшей степенью связывания с сывороточными белками (17, 22 и 80% соответственно).

Назначение ампициллина в пероральной форме для лечения БГСА-тонзиллита, а также инфекций дыхательных путей иной локализации в настоящее время большинством авторов признано нецелесообразным в связи с неудовлетворительными фармакокинетическими характеристиками препарата, в первую очередь с низкой биодоступностью.

Применение феноксиметилпенициллина представляется оправданным только у больных младшей возрастной группы, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии, а также несколько большую комплаентность, которая обеспечивается благодаря контролю со стороны родителей, чего нельзя сказать о подростках.

Назначение однократной инъекции бензатин-пенициллина целесообразно в следующих ситуациях:

- низкая исполнительность больных;
- ОРЛ и/или хроническая ревматическая болезнь сердца в анамнезе у ближайших родственников;
- неблагоприятные социально-бытовые условия (фактор скученности);
- вспышки БГСА-инфекции в



организованных коллективах;
■ невозможность перорального приема препарата.

Наряду с пенициллинами заслуживает несомненного внимания представитель оральных цефалоспоринов I поколения цефадроксил, высокая эффективность которого в терапии А-стрептококковых тонзиллитов, а также хорошая переносимость подтверждены в многочисленных клинических исследованиях.

При непереносимости бета-лактамовых антибиотиков целесообразно назначение макролидов (спирамицин, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин, мидекамицин, джозамицин), которые по противострептококковой активности сопоставимы с пенициллином. Эти препараты также обладают способностью создавать высокую тканевую концентрацию в очаге инфекции и хорошей переносимостью. Применение эритромицина – первого представителя антибиотиков данного класса – в настоящее время значительно сократилось, особенно в терапевтической практике, поскольку он наиболее часто по сравнению с другими макролидами вызывает нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные его стимулирующим действием на моторику желудка и кишечника.

Следует отметить, что в конце XX века из Японии и ряда стран Европы стали поступать сообщения о возрастании уровня резистентности БГСА к эритромицину и другим макролидам. В настоящее время приобретенная устойчивость БГСА к эритромицину распространена достаточно широко, в отдельных европейских регионах она превышает 40% (рис. 4) [25–32]. Основные механизмы устойчивости (метилирование и активное выведение) представлены примерно в равной степени. На примере Финляндии было показано, что эта резистентность является управляемым процессом (рис. 5)

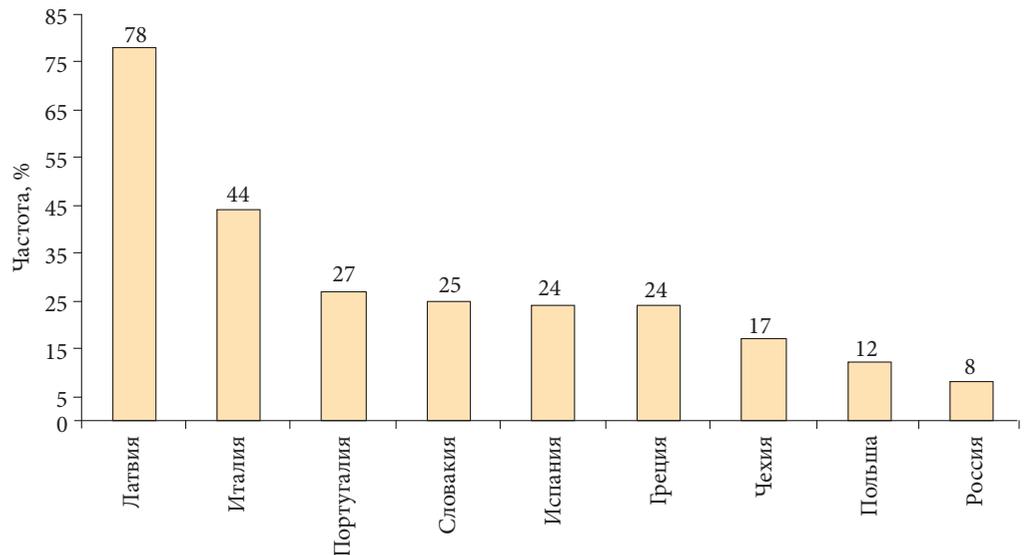


Рис. 4. Резистентность БГСА к макролидам в европейских странах

[33]. После того, как устойчивость БГСА к макролидам в этой стране достигла 19%, органы здравоохранения предприняли ряд административных мер и провели широкую разъяснительную кампанию среди населения. Это привело к двукратному снижению потребления макролидов и, как следствие, двукратному снижению частоты штаммов БГСА, устойчивых к упомянутым антибиотикам. В России резистентность БГСА к макролидам колеблется от 4,8 (Центральный регион) до 14% (Урал) [32].

В литературе имеются сообщения о высокой эффективности 5-дневных курсов кларитромицина [34], цефуросима [35],

цефиксима [36] и других антибиотиков при лечении БГСА-тонзиллита у детей и взрослых. Однако результаты этих исследований еще не получили официального признания со стороны контролирующих организаций и, по мнению экспертов, должны быть подтверждены в ходе дальнейших крупномасштабных исследований с тщательной микробиологической верификацией и серологическим типированием выделенных БГСА-штаммов.

Антибиотики-линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) также обладают высокой противострептококковой активностью, но их назначают при БГСА-тонзиллите только в слу-

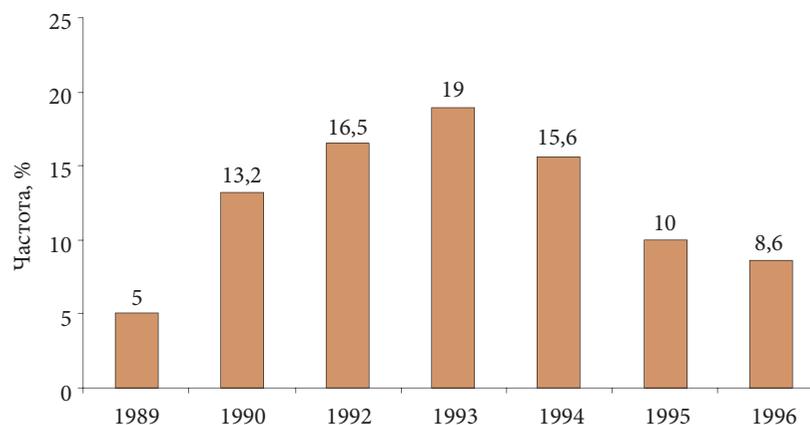


Рис. 5. Динамика резистентности БГСА к эритромицину в Финляндии



Таблица 3. Дозы и режим введения антибиотиков при остром БГСА-тонзиллите

Антибиотик	Суточная доза (кратность)		Длительность лечения (дни)
	Взрослые	Дети	
Амоксициллин/ клавуланат	1,875 г (3)	40 мг/кг (3)	10
Цефуроским аксетил	0,5 г (2)	20 мг/кг (2)	10
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10

чае непереносимости как бета-лактамов, так и макролидов. Широкое применение этих препаратов при данной нозологической форме не рекомендуется. Известно, что при частом применении оральных пенициллинов чувствительность к ним зеленящих стрептококков, локализующихся в ротовой полости,

(-ов) сердца или его (их) реконструкцию с применением протезного материала. Именно поэтому у данной категории больных линкозамиды рассматриваются как препараты первого ряда для профилактики инфекционного эндокардита при выполнении различных стоматологических манипуляций.

Как уже указывалось, при наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазы, достаточно высока. В этих случаях целесообразно проведение курса лечения ингибитор-защищенными пенициллинами (амоксициллин/клавуланат) или оральными цефалоспоридами II поколения (цефуроским аксетил), а при непереносимости бета-лактамовых антибиотиков – линкозамидами (табл. 3). Указанные антибиотики также рассматриваются как препараты второго ряда в случаях неэффективной пенициллинотерапии острого БГСА-тонзиллита (что чаще встречается при использовании феноксиметилпенициллина). Универсальной же схемы, обеспечивающей 100-процентную элиминацию БГСА из носоглотки, в мировой клинической практике не имеется. Необходимо отметить, что применение тетрациклинов, сульфаниламидов, ко-тримоксазола

(бисептола) и хлорамфеникола при БГСА-инфекции глотки в настоящее время не оправдано в связи с высоким уровнем резистентности и, следовательно, низкими показателями эффективности терапии. Назначение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) также не обосновано по причине низкой исходной противострептококковой активности этих препаратов.

Появление в последние годы новых антибактериальных средств позволило существенно расширить возможности антимикробной терапии БГСА-тонзиллита, однако это не решило данную проблему полностью. В связи с этим многие исследователи возлагают большие надежды на противострептококковую вакцину. Недавно были опубликованы первые данные клинических испытаний 26-валентной вакцины, содержащей эпитопы М-протеинов так называемых ревматогенных штаммов БГСА, которые не вступают в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма. Результаты исследований с участием 30 здоровых добровольцев показали, что созданная рекомбинантная вакцина против А-стрептококка стимулирует иммунный ответ без каких-либо признаков токсичности. По мнению создателей, она способна обеспечивать защиту против большинства А-стрептококковых штаммов, в том числе вызывающих острый тонзиллит, синдром стрептококкового токсического шока и некротизирующий фасциит [37]. Данные результаты вселяют определенный оптимизм, но при этом возникает как минимум один вопрос: не приведет ли вызванная вакциной активация иммунной системы пациента к первичной или повторной атаке ОРЛ? Ответ, по всей вероятности, должен быть получен в дальнейших крупномасштабных проспективных исследованиях. ☺

При наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазы, достаточно высока. В этих случаях целесообразно проведение курса лечения ингибитор-защищенными пенициллинами (амоксициллин/клавуланат).

существенно снижается. Среди пациентов, ротоглотка которых колонизирована резистентными к пенициллинам альфа-стрептококками, – немалое количество больных (в том числе оперированных по поводу ревматических пороков сердца), перенесших протезирование клапана

Амоксиклав®

амоксциллин + клавулановая кислота

Антибиотик с большой буквы!

Амоксициллин/клавулановая кислота – «Золотой стандарт» эмпирической терапии амбулаторных инфекций^{1,3}

Антибиотик с высоким профилем безопасности для пациентов любого возраста и беременных женщин^{3*}

Абсолютный лидер среди аналогов по количеству лекарственных форм для любых клинических ситуаций²

1. Гучев И.А., Мелехина Е.В. Антибиотики и химиотерапия, 2009, № 7-8, с. 56-57. 2. Данные IMS, H1 2010. 3. Страчунский Л.С. и др. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии, 2007.

* Амоксиклав® таблетки покрытые оболочкой и Амоксиклав Квиктаб разрешены к применению у детей старше 12 лет (или с массой тела более 40 кг) согласно инструкции по применению.

Рег. номера П №012124/01, П №012124/02, П №012124/03, ЛСР-005243/08

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

123317 Москва, Пресненская набережная, дом 8, строение 1
комплекс «Город столиц», 8-9 этаж, ЗАО «Сандоз»
тел.: (495) 660-75-09



125 лет в России
SANDOZ
a Novartis company



- randomized study // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. № 17. P. 1966–1971.
18. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prophylaxis of venous thromboembolism. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN Publication, 2002.
 19. *Strebel N., Prins M., Agnelli G., Büller H.R.* Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. № 13. P. 1451–1456.
 20. *Turpie A.G., Fisher W.D., Bauer K.A., Kwong L.M., Irwin M.W., Kälebo P., Misselwitz E., Gent M.; OdiXa-Knee Study Group.* BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study // J. Thromb. Haemost. 2005. Vol. 3. № 11. P. 2479–2486.
 21. *Warwick D., Friedman R.J., Agnelli G., Gil-Garay E., Johnson K., FitzGerald G., Turibio F.M.* Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events: findings from the Global Orthopaedic Registry // J. Bone Joint Surg. Br. 2007. Vol. 89. № 6. P. 799–807.
 22. *White R.H., Romano P.S., Zhou H., Rodrigo J., Bargar W.* Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty // Arch. Intern. Med. 1998. Vol. 158. № 14. P. 1525–1531.
- Б.С. БЕЛОВ, О.Л. БЕЛОВА**
Фармакотерапия А-стрептококкового тонзиллита как основа первичной профилактики ревматической лихорадки
1. *Bisno A.L.* Acute pharyngitis: etiology and diagnosis // Pediatrics. 1996. Vol. 97. № 6. Pt 2. P. 949–954.
 2. *Wannamaker L.W.* Perplexity and precision in the diagnosis of streptococcal pharyngitis // Am. J. Dis. Child. 1972. Vol. 124. № 3. P. 352–358.
 3. *Pfoh E., Wessels M.R., Goldmann D., Lee G.M.* Burden and economic cost of group A streptococcal pharyngitis // Pediatrics. 2008. Vol. 121. № 2. P. 229–234.
 4. *Беляков В.Д.* Сюрпризы стрептококковой инфекции // Вестн. РАМН. 1996. № 11. С. 24–28.
 5. *Kaplan E.L.* T. Duckett Jones memorial lecture. Global assessment of rheumatic fever and rheumatic heart disease at the close of the century. Influences and dynamics of populations and pathogens: a failure to realize prevention? // Circulation. 1993. Vol. 88. № 4. P. 1964–1972.
 6. *Богомильский М.Р., Чистякова В.Р.* Детская оториноларингология: учебник для вузов. М., Гэотар-Медиа, 2006. 432 с.
 7. *Насонова В.А., Белов Б.С., Страчунский Л.С. и др.* Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита (ангины) и фарингита // Росс. ревматология. 1999. № 4. С. 20–27.
 8. *Белов Б.С.* А-стрептококковый тонзиллит: клиническое значение, вопросы антибактериальной терапии // Лечащий врач. 2002. № 1–2. С. 24–28.
 9. *McIsaac W.J., Goel V., To T., Low D.E.* The validity of a sore throat score in family practice // CMAJ. 2000. Vol. 163. № 7. P. 811–815.
 10. *Jersid T.* Penicillin therapy in scarlet fever and complicating otitis // Lancet. 1948. Vol. 1. № 6505. P. 671–673.
 11. *Rammelkamp C.H., Wannamaker L.W., Denny F.W.* The epidemiology and prevention of rheumatic fever // Bull. New York Acad. Med. 1952. Vol. 28. № 5. P. 321–324.
 12. *Ginsburg C.M., McCracken G.H. Jr., Steinberg J.B., Crow S.D., Dildy B.F., Cope F., Zweighaft T.* Treatment of Group A streptococcal pharyngitis in children. Results of a prospective, randomized study of four antimicrobial agents // Clin. Pediatr. (Phila.). 1982. Vol. 21. № 2. P. 83–88.
 13. *Kafetzis D.A., Liapi G., Tsoia M., Aoudi H., Mathioudakis J., Paraskakis I., Bairamis T.* Failure to eradicate Group A beta-haemolytic streptococci (GABHS) from the upper respiratory tract after antibiotic treatment // Int. J. Antimicrob. Agents. 2004. Vol. 23. № 1. P. 67–71.
 14. *McCarty J.M.* Comparative efficacy and safety of cefprozil versus penicillin, cefaclor and erythromycin in the treatment of streptococcal pharyngitis and tonsillitis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1994. Vol. 13. № 10. P. 846–850.
 15. *Holm S.E.* Reasons for failures in penicillin treatment of streptococcal tonsillitis and possible alternatives // Pediatr. Infect. Dis. J. 1994. Vol. 13. № 1. Suppl. 1. P. S66–S69.
 16. *Still J.G.* Treatment of streptococcal pharyngitis in children with five days of azithromycin suspension // Proc. 34th Ann Meeting ICAAC. Orlando (Florida), 1994. Abstr. M67.
 17. *Roos K., Larsson P.* Loracarbef versus phenoxymethylpenicillin in the treatment of recurrent streptococcal pharyngotonsillitis // Scand. J. Infect. Dis. 1997. Vol. 29. № 2. P. 141–145.
 18. *Bergman A., Werner R.J.* Failure of children to receive penicillin by mouth // N. Engl. J. Med. 1963. Vol. 268. P. 1334–1338.
 19. *Brook I.* The role of beta-lactamase producing bacteria and bacterial interference in streptococcal tonsillitis // Int. J. Antimicrob. Agents. 2001. Vol. 17. № 6. P. 439–442.
 20. *Brook I., Gober A.E.* Persistence of group A beta-hemolytic streptococci in toothbrushes and removable orthodontic appliances following treatment of pharyngotonsillitis



Литература

- tis // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1998. Vol. 124. № 9. P. 993–995.
21. Roos K., Holm S.E., Grahn-Hakansson E., Lagergren L. Recolonization with selected alpha-streptococci for prophylaxis of recurrent streptococcal pharyngotonsillitis – a randomized placebo-controlled multicentre study // Scand. J. Infect. Dis. 1996. Vol. 28. № 5. P. 459–462.
22. Shaikh N., Leonard E., Martin J.M. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis // Pediatrics. 2010. Vol. 126. № 3. P. 557–564.
23. Sela S., Barzilai A. Why do we fail with penicillin in the treatment of group A streptococcus infections? // Ann. Med. 1999. Vol. 31. P. 303–307.
24. Kaplan E.L., Chhatwal G.S., Rohde M. Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: clinical and path genetic implications // Clin. Infect. Dis. 2006. Vol. 43. № 11. P. 1398–1406.
25. Zavadska D., Bērziņa D., Drukaļska L., Pugacova N., Miklasevics E., Gardovska D. Macrolide resistance in group A beta haemolytic Streptococcus isolated from outpatient children in Latvia // APMIS. 2010. Vol. 118. № 5. P. 366–370.
26. Savoia D., Avanzini C., Bosio K., Volpe G., Carpi D., Doti G., Zucca M. Macrolide resistance in group A streptococci // J. Antimicrob. Chemother. 2000. Vol. 45. № 1. P. 41–47.
27. Silva-Costa C., Ramirez M., Melo-Cristino J. Rapid inversion of the prevalences of macrolide resistance phenotypes paralleled by a diversification of T and emm types among Streptococcus pyogenes in Portugal // Antimicrob. Agents Chemother. 2005. Vol. 49. № 5. P. 2109–2111.
28. Bozdogan B., Appelbaum P.C., Kelly L.M., Hoellman D.B., Andrasevic A.T., Drukalska L., Hryniewicz W., Hupkova H., Jacobs M.R., Kolman J., Konkoly-Thege M., Miciuleviciene J., Pana M., Setchanova L., Urbaskova P. Activity of telithromycin compared with seven other agents against 1039 Streptococcus pyogenes pediatric isolates from ten centers in central and eastern Europe (CCE) // Clin. Microbiol. Infect. 2003. Vol. 9. P. 741–745.
29. Alos J.I., Aracil B., Oteo J., Torresb C., Gómez-Garcésa J.L., the Spanish Group for the Study of Infection in the Primary Health Care Setting. High prevalence of erythromycin-resistant clinda-mycin|miocamycin-susceptible (M-phenotype) Streptococcus pyogenes: results of a Spanish multicentre study in 1998 // J. Antimicrob. Chemother. 2000. Vol. 45. № 5. P. 605–609.
30. Grivea I.N., Al-Lahham A., Katopodis G.D., Syrogianopoulos G.A., Reinert R.R. Resistance to erythromycin and telithromycin in Streptococcus pyogenes isolates obtained between 1999 and 2002 from Greek children with tonsillopharyngitis: phenotypic and genotypic analysis // Antimicrob. Agents Chemother. 2006. Vol. 50. № 1. P. 256–261.
31. Szczypa K., Sadowy E., Izdebski R., Hryniewicz W. A rapid increase in macrolide resistance in Streptococcus pyogenes isolates in Poland during 1996–2002 // J. Antimicrob. Chemother. 2004. Vol. 54. № 4. P. 828–831.
32. Козлов P.C., Сивая O.B., Шпынев K.B., Агапова E.Д., Розанова C.M., Гуцуцидзе E.H., Гудкова Л.В., Ильина В.Н., Катосова Л.К., Марусина Н.Е., Мултых И.Г., Молчанова И.В., Нехаева Г.И., Нуртдинова Н.М., Палютин Ш.Х., Фурлетова Н.М., Ценева Т.Я., Щетинин Е.В., Страчунский Л.С. Антибиотикорезистентность Streptococcus pyogenes в различных регионах России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2005. Т. 7. № 2. С. 154–166.
33. Seppälä H., Klaukka T., Vuopio-Varkila J., Muotiala A., Helenius H., Lager K., Huovinen P. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. № 7. P. 441–446.
34. McCarty J., Hedrick J.A., Gooch W.M. Clarithromycin suspension vs penicillin V suspension in children with streptococcal pharyngitis // Adv. Ther. 2000. Vol. 17. № 1. P. 14–26.
35. Mehra S., van Moerkerke M., Welck J., Sverrisson G., Sirotiakova J., Marr C., Staley H. Short course therapy with cefuroxime axetil for group A streptococcal tonsillopharyngitis in children // Pediatr. Infect. Dis. J. 1998. Vol. 17. № 6. P. 452–457.
36. Adam D., Hostalek U., Troster K. 5-day therapy of bacterial pharyngitis and tonsillitis with cefixime: comparison with 10-day treatment with penicillin // Klin. Padiatr. 1996. Vol. 208. № 5. P. 310–313.
37. McNeil S.A., Halperin S.A., Langley J.M., Smith B., Warren A., Sharratt G.P., Baxendale D.M., Reddish M.A., Hu M.C., Stroop S.D., Linden J., Fries L.F., Vink P.E., Dale J.B. Safety and immunogenicity of 26-valent group A streptococcus vaccine in healthy adult volunteers // Clin. Infect. Dis. 2005. Vol. 41. № 8. P. 1114–1122.
38. Casey J.R., Pichichero M.E. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis // Clin. Infect. Dis. 2005. Vol. 40. № 12. P. 1748–1755.
39. Altamimi S., Khalil A., Khalaiwi K.A., Milner R., Pusic M.V., Al Othman M.A. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis



in children // *Cochrane Database Syst Rev.* 2009. Vol. 1. CD004872.

О.В. ВОРОБЬЕВА

Нимесулид: фармакологические свойства и терапевтическая эффективность

1. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases // *Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors* / Ed. by J.R. Vein, R.M. Botting. London: William Harvey Press, 2001. P. 524–540.
2. Rainsford K.D. Relationship of nimesulide safety to its pharmacokinetics: assessment of adverse reactions // *Rheumatology (Oxford)*. 1999. Vol. 38. Suppl. 1. P. 4–10.
3. Rainsford K.D. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22. № 6. P. 1161–1170.
4. Furlan A.D., Sandoval J.A., Mailis-Gagnon A., Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects // *CMAJ*. 2006. Vol. 174. № 11. P. 1589–1594.
5. Davis R., Brogden R.N. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy // *Drugs*. 1994. Vol. 48. № 3. P. 431–454.
6. Bjarnason I., Thjodleifsson B. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract // *Rheumatology (Oxford)*. 1999. Vol. 38. Suppl. 1. P. 24–32.
7. Marbet G.A., Yasikoff Strub M.L., Macciocchi A., Tsakiris D.A. The effect of nimesulide versus placebo on hemostasis in healthy volunteers // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998. Vol. 54. № 3. P. 383–387.
8. Marini U., Spotti D., Magni E., Monti T. Double blind endoscopic study comparing the effect of Nimesulide and placebo on gastric mucosa of dyspeptic subjects // *Drug Invest.* 1990. Vol. 2. № 3. P. 162–166.
9. Rainsford K.D. Mode of action, uses and side-effects of anti-rheumatic drugs // *Advances in anti-rheumatic therapy* / Ed. by K.D. Rainsford. Boca Raton, FL: CRC Press, 1996. P. 59–111.
10. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R., Abraha I., Menniti-Ippolito F., Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with anti-inflammatory drugs nimesulide and other non-steroidal // *BMJ*. 2003. Vol. 327. № 7405. P. 18–22.
11. García Rodríguez L.A., Williams R., Derby L.E., Dean A.D., Jick H. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors // *Arch. Intern. Med.* 1994. Vol. 154. № 3. P. 311–316.
12. Macia M.A., Carvajal A., Garcia del Pozo J., Vera E., del Pino A. Hepatotoxicity associated with nimesulide: data from the Spanish pharmacovigilance system // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 72. № 5. P. 596–597.

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- ~ Только НОВИНКИ
- ~ Книги ЛУЧШИХ медицинских издательств
- ~ Ежедневное обновление
- ~ Без регистрации
- ~ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки
- ~ Подарки и СКИДКИ покупателям
- ~ Приятный интерфейс и УДОБНЫЙ поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города. **Зайдите к нам!**