

Ю.Л. Солдатский

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Возможности кларитромицина в терапии тонзиллита у детей

Contacts:

Yuriy Soldatskiy, Doctor of Medical Science, professor, leading researcher of the Division of Clinical Experimental Studies in Otorhinolaryngology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address: Rubtsovsko-Dvortsovaya, 1/3, Moscow, 107014, Tel.: (499) 268-83-81, e-mail: ysoldatsky@mail.ru

Article received: 24.07.2012, Accepted for publication: 03.08.2012

Острый тонзиллит и эпизоды обострения хронического — наиболее частые инфекционно-воспалительные заболевания глотки. Значительный риск развития сопряженных с тонзиллитом заболеваний других органов и систем организма, ухудшение качества жизни пациента с болью в горле обуславливают актуальность назначения рациональной антибактериальной терапии. При этом особенностью тонзиллита в детском возрасте является высокая частота встречаемости случаев заболеваний вирусной и атипичной этиологии. В статье проанализирована возможность использования кларитромицина в качестве препарата первой линии в эмпирической системной антибактериальной терапии при лечении детей с острыми тонзиллитами.

Ключевые слова: ангина, тонзиллит, антибиотикотерапия, кларитромицин, дети.

Боль в горле — одна из наиболее частых причин обращения к педиатру, терапевту, оториноларингологу и врачам иных специальностей. Заболевания, проявляющиеся симптомом боли в горле, могут быть обусловлены самыми разнообразными воспалительными процессами в слизистой оболочке глотки, вызванными механическим повреждением, воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, переохлаждением и т.д. Однако основная причина боли в горле — инфекционно-воспалительные заболевания глотки. До 80% острых и обострений хронических респираторных заболеваний сопровождается этим симптомом; более того, острое воспаление глотки служит причиной 1,1% от всего числа посещений пациентами врачей и 6% от всех визитов к педиатру; острые тонзиллофарингиты входят в число 20 наиболее часто диагностируемых заболеваний [1, 2]. При этом боль в горле может являться доминирующим симптомом, неизбежно отражаясь на качестве жизни пациента [3]. Актуальность тонзиллярной проблемы определяется не только высокой распространенностью заболевания, но и значительным риском развития

сопряженных системных заболеваний, таких как острая ревматическая лихорадка, бактериальный эндокардит, гломерулонефрит, токсический шок и т.д.

В отечественной практике при острой инфекции с поражением миндалин обычно используют термин «ангина» или «тонзиллит», а воспаление лимфоидных фолликулов задней стенки глотки обычно характеризуют термином «фарингит». Довольно часто именно в детском возрасте наблюдается сочетание тонзиллита и фарингита, поэтому в литературе, особенно англоязычной, широко используют термин «тонзиллофарингит», предполагая воспаление стенок ротоглотки. Однако, по мнению авторов, традиционно используемое в России подразделение острой инфекции глотки в зависимости от топоки поражения структур лимфоидного кольца на ангину небных миндалин (собственно ангину или тонзиллит), ангину носоглоточной миндалины (аденоидит), ангину тубарной миндалины, ангину фолликулов задней стенки глотки и боковых валиков (собственно фарингит), ангину язычной миндалины, ангину гортанной миндалины (эпиглоттит) более оправданно, поскольку, используя тот или иной термин,

J.L. Soldatskiy

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Clarithromycin in treatment of tonsillitis in children

Acute tonsillitis and episodes of chronic tonsillitis relapses are the most common infectious inflammatory diseases of the throat. A significant risk of development of different organs diseases associated with tonsillitis and worsening of the life quality in a patient with soar throat cause the currency of the rational antibacterial treatment. A special feature of tonsillitis in children is a high prevalence of viral and atypic diseases. A possibility of clarithromycin usage as a first-line drug in empiric systemic antibacterial treatment of acute tonsillitis is analysed in this article.

Key words: quinsy, tonsillitis, antibacterial therapy, clarithromycin, children.

обычно подразумевают и соответствующего конкретной патологии возбудителя. В частности, к развитию бактериального тонзиллита чаще приводит инфекция, вызванная β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), фарингиты обычно вызваны респираторными вирусами, аденоидиты — вирусами, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, эпиглоттиты — *H. influenzae* [4].

Острые тонзиллиты классифицируют на первичные (банальные) ангины (катаральная, фолликулярная, лакунарная, смешанная, флегмонозная), вторичные, возникающие при инфекционных заболеваниях (скарлатина, корь, дифтерия, сифилис и т.д.), при заболеваниях крови (лейкоз, агранулоцитоз, моноцитоз), атипичные (Симановского–Плаута–Венсана, вирусная, грибковая). В клинической практике наиболее часто встречается эпидемическая форма заболевания, когда инфекция передается воздушно-капельным или контактным путем и вызывает первичные ангины. В детском возрасте бактериальную природу имеют до 30% ангин, причем в подавляющем большинстве случаев этиологическим фактором является БГСА. Значительно чаще к развитию острого тонзиллита приводит вирусная инфекция, в первую очередь аденовирусная, респираторно-синцитиальная, Эпштейна–Барр вирусная. Считается, что вирусные формы острых тонзиллитов преобладают в осенне-зимний период и чаще встречаются у детей первых 3 лет жизни (до 90%), а в возрасте старше 5 лет увеличивается доля бактериальных форм (до 50%) [5]. Значимую роль в развитии заболевания в детском возрасте имеют также внутриклеточные возбудители — *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, которые высеваются в 10–24 и 5–21% наблюдений, соответственно. Поскольку хламидиями инфицируется весь эпителий глотки, это может являться причиной хронизации процесса [4, 6].

Полагают, что развитие ангины происходит по типу гиперергической аллергической реакции. При этом к сенсибилизации организма приводит разнообразная микрофлора лакун миндалин и продукты белкового распада, а пусковым механизмом развития заболевания могут стать различные факторы экзо- или эндогенной природы. В данном случае аллергический фактор может служить предпосылкой к развитию различных осложнений тонзиллита, особенно индуцированного БГСА (острой ревматической лихорадки, гломерулонефрита, инфекционного полиартрита), поскольку данный возбудитель обладает высокой адгезивной способностью к мембранам слизистых оболочек, устойчивостью к фагоцитозу; выделяет многочисленные экзотоксины, вызывающие сильный иммунный ответ; содержит антигены, перекрестно реагирующие с миокардом, а включающие их иммунные комплексы участвуют в поражении почек [7, 8].

Вне зависимости от этиологии заболевания клиническая картина острого тонзиллита специфична: заболевание начинается остро, с более или менее (в зависимости от клинической формы ангины) выраженной боли в горле, резко усиливающейся при глотании как слюны, так и пищи, подъема температуры до фебрильных цифр, явлениями интоксикации, увеличения и болезненности регионарных лимфатических узлов. При фарингоскопии обнаруживают отек, гиперемию миндалин и небных дужек, гнойно-воспалительный процесс в фолликулах и лакунах миндалин, различного размера налеты и пленки на их поверхности.

Нерациональная терапия ангин — нередкая причина развития хронического тонзиллита, возникновения регионарных и системных осложнений, которые обычно связаны со стрептококковой этиологией ангины; при этом поздние осложнения обычно развиваются в стадии реконвалесценции, на 8–14-е сут после начала болезни. Необходимо также учитывать, что при БГСА-тонзиллитах не формируется стойкий иммунитет, и в периоде реконвалесценции высока вероятность рецидива заболевания [7].

В связи с этим крайне важно следовать принципам рациональной антибактериальной терапии, а именно: назначать препараты с целью максимально быстрого клинического и бактериологического выздоровления. Спектр действия препарата должен соответствовать вероятному возбудителю инфекции, преодолевать возможные механизмы резистентности, создавать максимальную концентрацию в очаге инфекции, и, что особенно актуально в педиатрической практике, должен быть удобен в применении, обладать приятным вкусом, не иметь серьезных побочных явлений. Адекватная трактовка ведущего этиологического фактора (бактерии, вирусы, грибки, простейшие), клиническая форма ангины (первичная или вторичная), острота заболевания (при остром тонзиллите обычно один возбудитель, при обострении хронического — смешанная флора) [9] позволяют назначить терапию эмпирически с учетом сведений о чувствительности к антибиотикам, способности лекарственного средства обеспечивать необходимые концентрации в очаге инфекции, доказанной эффективности и безопасности препарата.

Следует учитывать, что системные антибиотики детям с острым вирусным тонзиллитом в качестве стартовой терапии не показаны, а должны назначаться лишь при присоединении бактериальной инфекции. В связи с этим необходимо дифференцировать острые вирусные тонзиллиты от тонзиллитов, вызванных БГСА. У детей старше 3 лет и взрослых с этой целью возможно использование скрининговой шкалы Mclsaac, позволяющей предположить наличие БГСА [10], однако ведущими среди диагностических манипуляций все же должны быть микробиологические методы, в том числе экспресс-тесты, обладающие высокой специфичностью (до 90%) и чувствительностью (до 95%) [11, 12]. Ограничивает применение этих методик отсутствие доступных лабораторий, слабое знание экспресс-методов и раннее применение антибиотиков, резко снижающих вероятность высева стрептококка [5].

Традиционно препаратом выбора при БГСА-тонзиллите являются пенициллины и цефалоспорины, т.к., по данным отечественных исследований, резистентности *in vitro* к β -лактамам у БГСА не наблюдается [13]. Однако, исходя из западных источников литературы, до 30% стрептококковых инфекций у детей вызваны БГСА, продуцирующим β -лактамазу, и являются пенициллин-резистентными [14]. Кроме того, при лечении детей с острыми БГСА-тонзиллитами препаратами пенициллинового ряда высока вероятность рецидива заболевания — до 32% наблюдений [15]. Возможными причинами неэффективности терапии пенициллинами могут быть инактивация антибиотика β -лактамазами сопутствующих микроорганизмов (*H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *H. parainfluenzae*) [16] и внутриклеточная локализация БГСА. Хотя БГСА считаются внеклеточными патогенами, в экспериментах продемонстрировано, что эти микроорганизмы способны

проникать внутрь эпителиальных клеток респираторного тракта человеческого организма, где они оказываются защищенными от действия антибиотиков [17]. Особенно актуальна данная проблема у больных с хроническим тонзиллитом, т.е. в условиях хронического воспаления, сопровождающегося незавершенным фагоцитозом, когда микроорганизмы, располагаясь внутриклеточно, персистируют и размножаются непосредственно в фагоцитарных клетках [7]. Другой проблемой является формирование биопленок, которые обнаруживают у 85% детей с хроническим тонзиллитом и аденоидитом [18]. Более того, по последним данным, существует тесная взаимосвязь между гипертрофией миндалин и аденоидных вегетаций и наличием биопленок в их криптах [19]. Полисахаридные структуры, формирующие матрикс биопленки, эффективно защищают микроорганизмы, приводя к неэффективности традиционной терапии β -лактамами. Кроме того, аминопенициллины в связи со слабой способностью проникать через клеточную оболочку не обладают активностью в отношении внутриклеточных возбудителей (хламидии, микоплазмы), а их применение при инфекционном мононуклеозе, который трудно дифференцировать в течение первых дней заболевания от банальной ангины, приводит к возникновению макуло-папулезной сыпи.

В связи с приведенными выше фактами стратегия лечения тонзиллита должна быть направлена на эрадикацию бактериальной флоры, локализованной как внутриклеточно, так и в составе бактериальной биопленки [20]. Такими способностями наделены антибиотики из группы макролидов, обладающие антибактериальной активностью и в отношении БГСА, и внутриклеточных возбудителей. Кроме того, макролиды, в первую очередь кларитромицин, оказывают выраженное противовоспалительное и иммуномодулирующее действие и способны разрушать структуру биопленок.

Кларитромицин — полусинтетический 14-членный макролид последнего поколения, обладающий широким спектром действия как на грамположительную, так и грамотрицательную микрофлору, в т.ч. на микроорганизмы внутриклеточной локализации. Кларитромицин оказывает максимальное влияние на *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus* и *S. pneumoniae* и не имеет действия на *Escherichia coli*, поэтому не вызывает клинически значимых нарушений со стороны нормальной кишечной микрофлоры. Кларитромицин также активен в отношении некоторых атипичных микробных возбудителей человека, включая *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* [21]. Он обладает способностью активно проникать в ткани респираторного тракта и создавать там концентрации, многократно превышающие плазменные. В частности, концентрация кларитромицина в ткани небных миндалин в 2–6 раз превышает таковую в сыворотке крови [22]. Это позволяет существенно повысить эффективность терапии и даже в ряде случаев преодолеть резистентность, продемонстрированную *in vitro*. Важной особенностью кларитромицина является образование в организме активного метаболита — 14-гидроксикларитромицина, который также обладает антибактериальной активностью; антибиотик и метаболит действуют синергично на некоторые штаммы стрепто- и стафилококков. Кроме того, препарат обладает постантибиотиче-

ским эффектом (т.е. продолжающимся подавлением роста бактерий *in vitro* при удалении антибиотика из среды) в отношении *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* (включая пенициллин-резистентные штаммы), *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, который может продолжаться от 2 до 10 ч.

Существенное преимущество макролидов — их неантибиотические эффекты (противовоспалительные и иммуномодулирующие); ими обладают преимущественно 14- и 15-членные макролиды. Среди препаратов этой группы кларитромицин максимально повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, обладает синергичным эффектом с комплементом сыворотки и увеличивает активность Т-киллеров, что особенно важно при лечении сочетанной (вирусной и бактериальной) инфекции [23]. Кроме того, препарат обладает собственным противовоспалительным действием за счет снижения продукции медиаторов воспаления ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ФНО, молекул межклеточной адгезии ICAM, Е-селектина и др. [24].

Важнейшим свойством макролидов и, в частности, кларитромицина, является способность повреждать матрикс биопленки, нарушая ее структуру и функционирование и увеличивая проницаемость, в т.ч. для других антибиотиков. Это свойство кларитромицина было показано для биопленок, сформированных такими микроорганизмами, как *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, в т.ч. пенициллин-резистентными штаммами, грибов рода *Candida* и др. [25–27].

В клинической практике кларитромицин рекомендован для применения в педиатрии при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, заболеваниях кожи и мягких тканей, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (как компонент схемы для эрадикационной терапии) [23, 28]. При лечении острых тонзиллитов, в т.ч. тонзиллитов БГСА-этиологии, кларитромицин продемонстрировал высокий профиль эффективности: по данным различных клинических исследований, клиническая эффективность составила от 91 до 98%, а частота достижения бактериологической эрадикации — от 88 до 100% [29–32].

Нежелательные свойства кларитромицина обычно носят легкий непродолжительный характер и редко требуют отмены препарата. У детей чаще всего отмечают побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота и рвота, боли в животе), а также головные боли [23]. Аллергия на макролиды встречается значительно реже, чем на пенициллины [33].

Оригинальным кларитромицином является препарат Кладид производства компании «Эббот».

Таким образом, макролидный антибиотик кларитромицин вследствие совокупности оптимального спектра действия, бактерицидного и неантибиотических эффектов может рассматриваться как средство первой линии (наравне с пенициллинами) при лечении острых тонзиллитов и в случаях обострения хронических. Высокая эффективность Кладиды в отношении типичных и атипичных возбудителей тонзиллита, его тропность к лимфоидной ткани, отсутствие влияния на нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта и редко отмечаемые побочные реакции особенно актуальны для педиатрической амбулаторной практики.

REFERENCES

- Nash D.R., Harman J., Wald E.R., Kelleher K.J. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2002; 156 (11): 1114–1119.
- Panasiuk L., Lukas W., Paprzycki P. Empirical first-line antibioticotherapy in adult rural patients with acute respiratory tract infections. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2007; 14 (2): 305–311.
- Babiyak V.I., Govorukhin M.I., Mitrofanov V.V. *Rossiyskaya otorinolaringologiya — Russian Otorhinolaryngology*. 2004; 1 (8): 3–6.
- Garashchenko T.I., Strachunskiy L.S. *Antibakterial'naya terapiya LOR-zabolevaniy v detskom vozraste. V knige: Detskaya otorinolaringologiya: rukovodstvo dlya vrachey* [Antibacterial Therapy of ENT-diseases at Children's Age. In the Book: Pediatric Otorhinolaryngology: Guidelines for Doctors]/Ed. Bogomil'skiy M.R., Chistyakova V.R. V. II. M.: *Meditina*. 2005. Pp. 275–317.
- Tatochenko V.K., Bakradze M.D., Darmanyan A.S. *Farmateka — Pharmateca*. 2009; 14: 65–69.
- Lin'kov V.I., Tsurikova G.P., Nuralova I.V., Pan'kina N.A. *Novosti otolaringologii i logopatologii — Otolaryngology and Lalopathology News*. 1995; 3 (4): 146.
- Kryukov A.I. *Klinika, diagnostika i lecheniye tonsillyarnoy patologii (posobiye dlya vrachey)* [Clinical Findings, Diagnostics and Treatment of Tonsillar Pathology (Guidelines for Doctors)]. M. 2011. 32 p.
- Luchikhin L.A. *Angina. V knige: Otorinolaringologiya: natsional'noye rukovodstvo* [Quinsy. In the Book: Otorhinolaryngology: National Guidance]/Ed. Pal'chun V.T. M.: *GEOTAR-Media*. 2008. Pp. 652–673.
- Garashchenko T.I. *RMZh — Russian Medical Journal*. 2001; 9 (19): 812–816.
- McIsaac W.J., Goel V., To T. et al. The validity of sore throat score in family practice. *CMAJ*. 2000; 163 (7): 811–815.
- Edmonson M.B., Farwell K.R. Relationship between clinical likelihood of group A Streptococcal pharyngitis and the sensitivity of rapid antigen-detection test in pediatric practice. *Pediatrics*. 2005; 115 (2): 280–285.
- Leung A.K., Newman R., Kumar A., Davies H.D. Rapid antigen detection testing in diagnosing group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2006; 6 (5): 761–766.
- Kozlov R.S., Sivaya O.V., Shpynev K.V. and others. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija — Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2005; 7 (2): 154–166.
- van Asselt G.J., Mouton R.P., van Boven C.P. Penicillin tolerance and treatment failure in group A streptococcal pharyngotonsillitis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.* 1996; 15 (2): 107–115.
- Bogomil'skiy M.R. *Consilium Medicum*. 2005; 7 (app. 1, Pediatrics): 5–7.
- Brook I., Yocum P., Foote P.A. Changes in the core tonsillar bacteriology of recurrent tonsillitis: 1977–1993. *Clin. Inf. Dis.* 1995; 21 (1): 171–176.
- Greco R., De Martino L., Donnarumma G. et al. Invasion of cultured human cells by *Streptococcus pyogenes*. *Res. Microbiol.* 1995; 46 (7): 551–560.
- Al-Mazrou K., Al-Khattaf A. Adherent biofilms in adenotonsillar diseases in children. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008; 134 (1): 20–23.
- Diaz R.R., Picciafuoco S., Paraje M.G. et al. Relevance of biofilms in pediatric tonsillar disease. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2011; 30 (12): 1503–1509.
- Zautner A.E. Adenotonsillar disease. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2012; 6 (2): 121–129.
- Anzueto A., Norris S. Clarithromycin in 2003: sustained efficacy and safety in an era of rising antibiotic resistance. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2004; 24 (1): 1–17.
- Bearden D.T., Rodvold K.A. Practical pharmacology-penetration of macrolides into pulmonary sites of infection. *Inf. Med.* 1999; 16: 480–484.
- Strachunskiy L.S., Kozlov S.N. *Makrolidy v sovremennoy klinicheskoy praktike* [Macrolides in Modern Clinical Practice]. Smolensk: *Rusich*. 1998. 303 p.
- Labro M.T. Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? *J. Antimicrob. Chemother.* 1998; 41 (Suppl. B): 37–46.
- Aquinaqa A., Frances M.L., Del Pozo J.L. et al. Lysostaphin and clarithromycin: a promising combination for the eradication of *Staphylococcus aureus* biofilms. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2011; 37 (6): 585–587.
- Del Pozo J.L., Frances M.L., Hernaez S. et al. Effect of amphotericin B alone or in combination with rifampicin or clarithromycin against *Candida* species biofilms. *Int. J. Artif. Organs*. 2011; 34 (9): 766–770.
- Yasuda H., Ajiki Y., Koga T. et al. Interaction between biofilms formed by *Pseudomonas aeruginosa* and clarithromycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993; 37 (9): 1749–1755.
- Rachina S.A., Strachunskiy L.S., Kozlov R.S. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija — Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2005; 7 (4): 369–392.
- Kaplan E.L., Gooch W.M., Notario G.F., Craft J.C. Macrolide therapy of group A streptococcal pharyngitis: ten days of macrolide therapy (clarithromycin) is more effective in streptococcal eradication than five days (azithromycin). *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32 (12): 1798–1802.
- McCarty J., Hedrick J.A., Gooch W.M. Clarithromycin suspension vs. penicillin V suspension in children with streptococcal pharyngitis. *Adv. Ther.* 2000; 17 (1): 14–26.
- Quinn J., Ruoff G.E., Ziter P.S. Efficacy and tolerability of 5-day, once-daily telithromycin compared with 10-day, twice-daily clarithromycin for the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis/pharyngitis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin. Ther.* 2003; 25 (2): 422–443.
- Takker U., Dzyublyk O., Busman T., Notario G. Comparison of five days of extended-release clarithromycin versus ten days of penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis/tonsillitis: results of a multicenter, double-blind, randomized study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2003; 19 (5): 421–429.
- Lutowski D.M., Lafollette J.A., Biaglow M.A., Haglund L.A. Antibiotic allergies in the medical record: effect on drug selection and assessment of validity. *Pharmacotherapy*. 2008; 28 (11): 1348–1353.