

На правах рукописи

Богданович Татьяна Михайловна

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАКРОЛИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ ПРИ
ОСТРОМ СТРЕПТОКОКОВОМ ТОНЗИЛЛИТЕ**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Смоленск – 2003

Работа выполнена в Смоленской государственной медицинской академии.

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

доктор медицинских наук, профессор СТРАЧУНСКИЙ Л.С.

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор МИЛЯГИН В.А.

доктор медицинских наук, профессор ПИСКУНОВ Г.З.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Волгоградская государственная медицинская академия.

Защита диссертации состоится “ ___ ” _____ 2003 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета _____ Смоленской государственной медицинской академии (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан “ _____ ” апреля 2003 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

д.м.н.

КОСЕНКОВА Т.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы.

Тонзиллиты относятся к числу одних из наиболее частых инфекционных заболеваний в амбулаторной практике во всем мире (Б.С. Белов, 2000; A.L. Visno et al., 2002). Среди бактериальных возбудителей тонзиллитов наибольшее значение имеет бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА). Острый стрептококковый тонзиллит (ОСТ) возникает чаще у детей в возрасте 5-15 лет, составляя до 30% всех тонзиллитов, а во время эпидемий - до 50%. У взрослых ОСТ встречаются реже (10%) (М.Е. Pichichero, 1995).

Стрептококковая этиология тонзиллита требует обязательного проведения антибактериальной терапии, которая способствует более раннему исчезновению клинических симптомов заболевания и восстановлению качества жизни пациентов, а также предотвращает распространения БГСА в популяции и инфицирование новых пациентов. Однако основной задачей терапии ОСТ является первичная профилактика острой ревматической лихорадки (ОРЛ), для чего необходимо добиться эрадикации штамма БГСА из глотки пациентов (В.А. Насонова, 1998; Б.С. Белов и соавт., 2000; A.L. Visno et al., 2002). На основании этого основными принципами антимикробной терапии ОСТ является использование антибактериального препарата в дозе и в течение срока, необходимого для эрадикации БГСА (A.L. Visno et al., 2002).

При выборе антибиотика для лечения ОСТ необходимо учитывать следующие основные требования: антимикробный препарат должен быть активным в отношении БГСА и оказывать бактерицидное действие, обеспечивая эрадикацию БГСА, а также создавать достаточные концентрации в тканях (миндалинах). Исходя из этого традиционно препаратом выбора и "золотым стандартом" при лечении ОСТ являлся

пенициллин (Б.С. Белов, 2000; A.L. Visno et al., 2002). Однако этот режим не применим у пациентов с гиперчувствительностью к пенициллину. Кроме того, в последние годы отмечается высокая частота фармакодинамической неэффективности (сохранение штамма БГСА в глотке после проведения курса терапии антимикробным препаратом) пенициллина (М.Е. Pichichero, 1991; W.M. Gooch, 1992; E.L. Kaplan et al., 2001).

Макролидные антибиотики являются препаратами выбора при ОСТ у пациентов с гиперчувствительностью к бета-лактамам (Т.М. Hooton et al., 1991; J.O. Klein et al., 1998; A.L. Visno et al., 2002). Они создают высокие концентрации в тканях и отличаются хорошим профилем безопасности. Преимуществом макролидов перед пенициллинами является их способность проникать внутрь эукариотических клеток, сохраняя антимикробную активность в отношении даже внутриклеточно расположенных БГСА. При этом 16-членные макролидные антибиотики (мидекамицин, джозамицин) сохраняют активность *in vitro* в отношении некоторых эритромицино-резистентных штаммов БГСА (J. Kataja et al., 1998).

Однако в последние годы в различных странах мира отмечается рост резистентности БГСА к макролидам, появление новых механизмов устойчивости (J.I. Alos et al., 2000; M. Bassetti et al., 2000; S. Cha et al., 2001). Это, а также сообщения о селекции антибиотикорезистентности при потреблении макролидов и высокой частоте рецидивов стрептококковых тонзиллитов после использования некоторых макролидных антибиотиков (E. Bingen et al., 2002; V. Malbruny et al., 2002), указывает на необходимость детального исследования клинических и фармакодинамических особенностей макролидов (в частности, 16-членных) при терапии ОСТ.

Цель работы.

Изучить клиническую и фармакодинамическую эффективности и безопасность 16-членного макролидного антибиотика мидекамицина при остром стрептококковом тонзиллите у детей и разработать на этой основе рекомендации по оптимизации терапии острых стрептококковых тонзиллитов.

Задачи исследования.

1. Провести сравнительную клиническую и фармакодинамическую оценку эффективности 16-членного макролидного антибиотика мидекамицина и феноксиметилпенициллина при лечении ОСТ у детей.
2. Провести молекулярно-эпидемиологический анализ штаммов БГСА, вызывающих ОСТ у детей в г. Смоленске.
3. Определить основные фармакодинамические характеристики макролидов: чувствительность к ним БГСА и механизмы, обуславливающие резистентность.
4. Разработать на основании полученных данных рекомендации по оптимизации антибактериальной терапии ОСТ.

Научная новизна.

1. Изучена клиническая и микробиологическая эффективность альтернативного (короткого) режима терапии ОСТ мидекамицином, с учетом фармакодинамических характеристик фарингеальных штаммов БГСА.
2. Впервые проведено молекулярно-эпидемиологическое исследование БГСА, вызывающих ОСТ у детей в отдельном регионе России.
3. Обнаружен новый механизм устойчивости БГСА к эритромицину.

Практическая значимость работы.

Установленная клинико-фармакодинамическая эффективность макролидных антибиотиков при ОСТ, распространенность и механизмы резистентности БГСА и разработанные на основании этих данных практические рекомендации позволяют повысить эффективность антибактериальной терапии ОСТ и уменьшить риск развития антибиотикорезистентности.

Внедрение результатов исследования.

Практические рекомендации, разработанные в диссертации, используются в работе поликлиник г. Смоленска, микробиологической лаборатории Центра Госсанэпиднадзора в Смоленской области. Основные положения работы излагаются на лекциях и семинарах при проведении занятий со студентами, интернами и врачами на кафедре клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии, на курсах специализации и повышения квалификации врачей-бактериологов при Центре Госсанэпиднадзора в Смоленской области.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. При терапии ОСТ короткий курс мидекамицина (8 дней, 400 мг 3 раза в сутки) сравним по клинической эффективности с 10-дневным курсом феноксиметилпенициллина (250 тыс. ЕД 3 раза в сутки), но уступает ему по фармакодинамической эффективности (эрадикации БГСА).
2. Мидекамицин может использоваться в качестве альтернативного препарата при лечении ОСТ у детей с аллергией на бета-лактамы при соблюдении классической 10-дневной длительности курса терапии.

Апробация работы.

Результаты исследования доложены на VIII Всероссийском съезде эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (2002, Москва), IV Европейском конгрессе по химиотерапии и инфекциям (2002, Париж), VIII Конгрессе педиатров России (2003, Москва).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 3 – в центральной и 2 – в международной печати.

Структура и объём работы.

Диссертация изложена на 116 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 7 рисунками. Библиографический указатель содержит 139 источников, в том числе 17 отечественных и 145 иностранных научных работ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование являлось открытым рандомизированным сравнительным постмаркетинговым исследованием клинической и фармакодинамической эффективности и безопасности 8-дневного курса мидекамицина (400 мг 3 раза в сутки внутрь) и 10-дневного курса феноксиметилпенициллина (250 тыс. ЕД 3 раза в сутки внутрь) при лечении детей с ОСТ. Исследование было одобрено Независимым Этическим Комитетом при Смоленской государственной медицинской академии.

На визите 1 (день включения пациента в исследование) были выполнены процедуры скрининга (регистрация соответствия пациента всем критериям включения при отсутствии критериев исключения; получение

информированного письменного согласия; проведение экспресс-теста по определению наличия в мазках из глотки антигена БГСА). При включении пациента в исследование проводился сбор медицинского анамнеза, физическое обследование ребенка с оценкой общего состояния и симптомов тонзиллита. После получения мазка из глотки для микробиологического исследования пациенты распределялись в группы терапии в соответствии с рандомизационным планом.

На визите 2 (через 72 ч. после начала приёма исследуемого препарата) у всех пациентов проводилась оценка общего состояния и симптомов тонзиллита, а также выявлялись и регистрировались нежелательные явления (НЯ).

На визите 3 (последний день приёма исследуемого препарата) проводилась оценка клинической эффективности терапии, регистрация НЯ и оценка комплаентности пациента к проводимой терапии на основании учета количества выданных и возвращенных упаковок препарата.

На визите 4 (через 72 ч. после завершения приема исследуемого препарата) проводился забор мазка из глотки для оценки фармакодинамической эффективности терапии и регистрация НЯ.

На визите 5 (через 14 дней после завершения приема исследуемого препарата) проводилась оценка клинической эффективности терапии, получение мазка из глотки для оценки фармакодинамической эффективности и регистрация НЯ.

Выделение БГСА из мазков из глотки проводилось в референтной микробиологической лаборатории (Центр Госсанэпиднадзора в Смоленской области) в соответствии с принятыми лабораторными стандартами. Для подтверждения генетического родства штаммов БГСА, полученных у одного пациента, было проведено их серотипирование в Сотрудничающем Референтном Центре ВОЗ по Исследованию Стрептококков (Миннесота, США). В дополнении к серотипированию для макролидорезистентных

штаммов было проведено исследование PFGE (pulsed-field gel electrophoresis - гель-электрофорез в пульсирующем поле) типов.

Для исследования фармакодинамических характеристик выделенных штаммов БГСА проводилось определение чувствительности (минимальных подавляющих концентраций) к пенициллину, эритромицину, азитромицину, мидекамицину, клиндамицину, а также наличие генов резистентности к макролидам (*ermA(ermTR)*, *ermB*, *mefA*).

Основным критерием при оценке клинической эффективности проводимой терапии был процент пациентов с полным исчезновением симптомов острого тонзиллита (общих и местных) на визите 3 и визите 5. Основным критерием фармакодинамической эффективности антибактериальной терапии ОСТ был процент пациентов, у которых после завершения приема исследуемого препарата была достигнута эрадикация первичного штамма БГСА, независимо от последующей колонизации новым(и) серотипом(и) БГСА.

Все статистические тесты выполнялись для двустороннего 5% уровня статистической значимости. Сравнение групп по качественным переменным выполнялось с использованием критерия Хи-квадрат либо Точного критерия Фишера для частот меньше 5. Проверка достоверности изменения относительно исходного уровня выполнялась для количественных переменных с помощью знакового критерия Вилкоксона. Для категориальных данных с упорядоченными категориями использовался тест Вилкоксона. Для сравнения количественных данных использовалась дисперсионная модель (ANOVA), если соблюдались условия нормальности распределения данных, в противном случае дисперсионная модель строилась по ранжированным данным.

Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета SAS версия 6.12 (SAS Institute, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании положительного результата экспресс-теста по обнаружению в мазках из глотки антигена БГСА в исследование было включено 227 пациентов, которые были распределены на две группы лечения, мидекамицином и феноксиметилпенициллином, в соотношении 1:1. В группу мидекамицина было рандомизировано 112 пациентов, в группу феноксиметилпенициллина – 115.

При микробиологическом исследовании мазков из глотки, полученных на визите 1, у 58/227 (25,6%) включенных в исследование пациентов (28/112 (25%) - в группе мидекамицина и 30/115 (26,1%) - в группе феноксиметилпенициллина) не было выделено БГСА несмотря на положительный результат экспресс-теста по обнаружению антигена БГСА (ложноположительный результат экспресс-теста). Эти пациенты были исключены из оценки клинической и фармакодинамической эффективности терапии.

В ходе исследования в группе мидекамицина преждевременно прекратили участие 5 пациентов: у 2 пациентов было одновременно зарегистрировано НЯ и отсутствие клинической эффективности; у 1 пациента - отсутствие клинической эффективности; у 1 пациента – зарегистрировано НЯ; 1 пациент добровольно вышел из исследования до окончания участия в исследовании (отсутствие визита 5). Указанные пациенты были исключены из группы оценки фармакодинамической эффективности. Распределение пациентов по группам исследования представлено на рис. 1. Группы мидекамицина и феноксиметилпенициллина в популяциях оценки клинической и фармакодинамической эффективности были сравнимы по полу, возрасту и массе тела не пациентов.



Рис. 1. Схема распределения пациентов по группам оценки клинической и микробиологической эффективности.

Первичной переменной клинической эффективности был процент пациентов, у которых наблюдалось исчезновение общих и местных симптомов тонзиллита на визите 3 и 5, что по оценке исследователей соответствовало оценке «клиническая эффективность» (табл. 1). Если пациент выбывал из исследования досрочно без исчезновения симптомов заболевания, то он учитывался в категории «отсутствие клинической эффективности».

Таблица 1. Клиническая эффективность терапии ОСТ.

Группа терапии	Эффективен	Визит 3		Визит 5	
		Кол-во	%	Кол-во	%
Мидекамин (N=84)	Нет	2	2,4	3	3,6
	Да	82	97,6	81	96,4
Феноксиметилпенициллин (N=85)	Да	85	100,0	85	100,0

Клиническая эффективность в группе мидекамина на визите 3 составила 97,6% (82/84 пациентов), в группе феноксиметилпенициллина –

100% (85/85) ($p=0,246$). На визите 5 показатели в группах мидекамицина и феноксиметилпенициллина составили 96,4% (81/84) и 100% (85/85), соответственно ($p=0,121$). Таким образом, группы терапии были сравнимы по клинической эффективности.

В соответствии с основным критерием оценки микробиологической эффективности терапия исследуемыми препаратами считалась фармакодинамически эффективной при достижении эрадикации из глотки пациентов первичных штаммов БГСА независимо от последующей колонизации новым(и) штаммом(ами) БГСА. Первичная эрадикация с последующей колонизацией новым(и) штаммом(ами) БГСА регистрировалась при обнаружении в мазках из глотки, полученных во время контрольных визитов 4 и/или 5, штаммов БГСА, отличавшихся по серотипу от первичного штамма БГСА.

На визите 4 (72 ч. после завершения приема исследуемого препарата) фармакодинамическая эффективность была отмечена у 44/81 (54,3%) пациентов из группы мидекамицина и 76/85 (89,4%) пациентов из группы феноксиметилпенициллина ($p<0,001$). На визите 5 (14 дней после завершения приема исследуемого препарата) фармакодинамическая эффективность была достигнута у 59/81 (72,8%) пациентов из группы мидекамицина и 77/85 (90,6%) пациентов из группы феноксиметилпенициллина ($p=0,004$).

При учете фармакодинамической эффективности совместно на визите 4 и визите 5 показатели в группе мидекамицина и феноксиметилпенициллина составили, соответственно, 40/81 (49,4%) и 73/85 (85,9%) ($p<0,001$) (рис. 2). Таким образом, 8-дневный курс мидекамицина уступал по фармакодинамической эффективности 10-дневному курсу феноксиметилпенициллина.

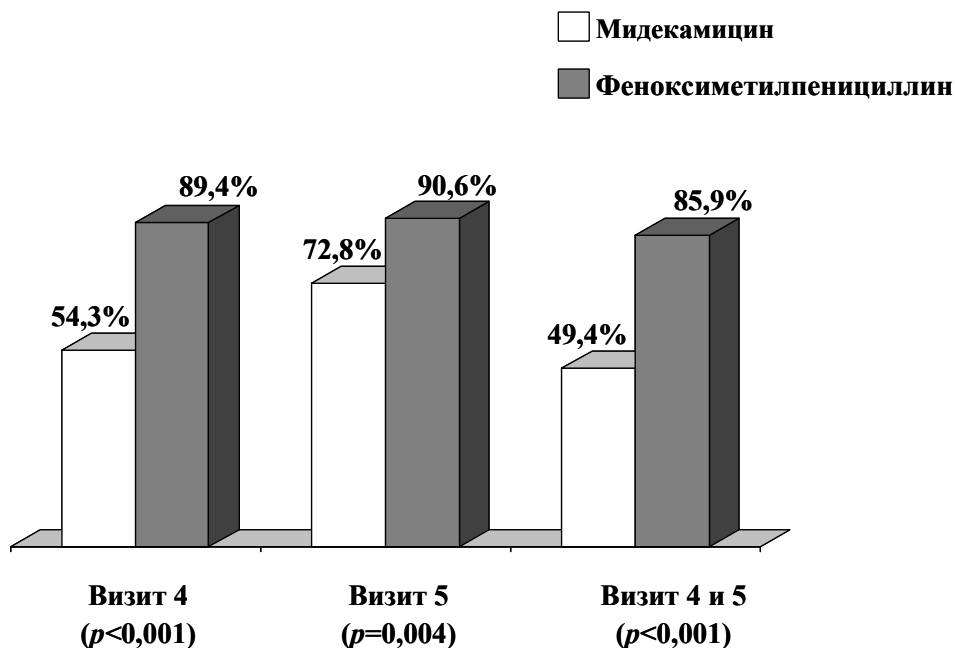


Рисунок 2. Показатели фармакодинамической эффективности терапии ОСТ.

В популяцию оценки безопасности проводимой терапии были включены все пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемых препаратов. В ходе исследования НЯ были зарегистрированы у 4/112 (3,6%) пациентов из группы мидекамицина и у 1/115 (0,9%) пациента в группе феноксиметилпенициллина (группы терапии не различались в плане безопасности). Все НЯ были легкой и средней степени тяжести и закончились полным выздоровлением пациентов. Только у одного пациента в группе мидекамицина НЯ (боли в животе, тошнота) привели к преждевременному выходу пациента из исследования.

Оценка комплаентности проводилась у всех пациентов в группе лечения мидекамицином и феноксиметилпенициллином. При подсчете количества возвращенных таблеток комплаентность в обеих группах составила 100%.

В течение двух сезонов, октябрь 2000 – март 2001 гг. и октябрь 2001 – март 2002 гг., было выделено, соответственно, 150 и 23 первичных штаммов БГСА. Результаты серотипирования стрептококков показали, что они были

представлены 26 различными серотипами, и два штамма принадлежали к новым *emm*-типам. На рис. 3 представлена сравнительная частота встречаемости различных серотипов среди всех исследованных первичных штаммов БГСА.

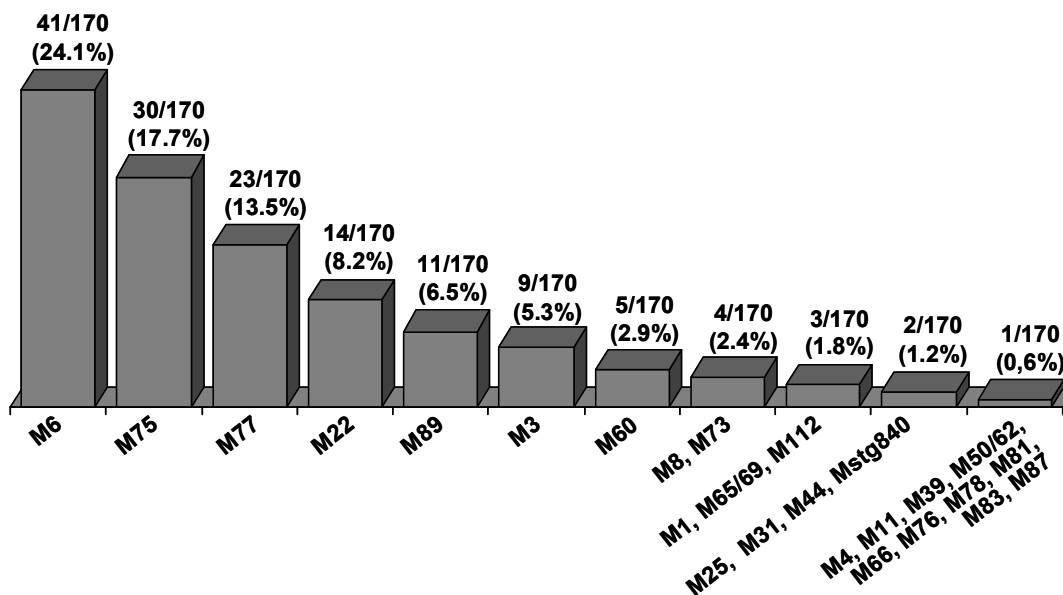


Рисунок 3. Сравнительная частота встречаемости различных серотипов БГСА, выделенных у детей с ОСТ (Смоленск, 2000-2002 гг.)

Наиболее часто встречающимися серотипами были (в порядке убывания) M6, M75, M77, M22, M89 и M3, на долю которых приходится 75% всех штаммов. Среди оставшихся 25% БГСА было выявлено 22 различных серотипа. Серотипы M77, M6, M22 и M89 почти постоянно присутствовали в популяции, тогда как остальные наблюдались в виде отдельных кластеров, различных по степени выраженности и продолжительности.

В анализ вторичных штаммов БГСА (полученных после завершения антибактериальной терапии) были включены только те изоляты, которые отличались по серотипу от первичных штаммов, вызвавших инфекцию. Таким образом, они представляют случаи колонизации пациентов новыми штаммами, циркулировавшими среди популяции на момент исследования. Всего было выявлено 10 пациентов (табл. 2), у которых после завершения

антибактериальной терапии была выявлена колонизация штаммами БГСА, отличающимися по серотипу от исходных штаммов.

Таблица 2. Динамика серотипов БГСА у детей с ОСТ (2000-2002 гг.)

№ пац-та	Возраст	Визит 1		Визит 4		Визит 5	
		Дата	Серотип	Дата	Серотип	Дата	Серотип
002	8	17.10.2000	M89	28.10.2000	M89	08.11.2000	M22
004	10	20.10.2000	M22	04.11.2000	-	10.11.2000	M75
011	11	28.10.2000	M89	10.11.2000	M77	21.11.2000	M89
035	12	27.11.2000	M112	08.12.2000	M75	18.12.2000	M75
070	10	14.12.2000	M6	24.12.2000	M28	03.01.2001	M77
089	10	23.12.2000	M6	03.01.2001	Новый тип	13.01.2001	-
118	14	25.01.2001	M77	06.02.2001	-	17.02.2001	M31
130	10	05.02.2001	M6	16.02.2001	M75	26.02.2001	M75
129	7	05.02.2001	M75	19.02.2001	M75	01.03.2001	M112
215	13	19.12.2001	M60	02.01.2002	M89	12.01.2002	-

Как видно из табл. 2, колонизацию вызывали серотипы, наиболее широко представленные в популяции (M75, M89). Особый интерес представляет пациент №70, у которого в течение 24 дней наблюдения дважды произошла смена штаммов: сначала в результате антибактериальной терапии произошла эрадикация исходного штамма серотипа M6, с последующей колонизацией глотки пациента к 10 дню с момента наблюдения новым штаммом, M28, который, в свою очередь, был вытеснен к 24 дню серотипом M77. Среди вторичных штаммов были серотип M28 и новый *emt*-тип, которые не встречались среди первичных штаммов БГСА.

При исследовании фармакодинамических характеристик первичных штаммов БГСА было выявлено, что все протестированные штаммы были высоко чувствительны к пенициллину, 26/170 (15,4%) штаммов были резистентны к эритромицину и 7/170 (4,1%) штаммов были устойчивы к мидекамицину. Распределения МПК различных антибиотиков в отношении первичных штаммов БГСА представлены в табл. 3.

Таблица 3. Чувствительность первичных штаммов БГСА

Антибиотик	Ч (%)	УР (%)	Р (%)	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон МПК
Пенициллин	170/170 (100)	0	0	0,016	0,016	0,008-0,016
Эритромицин	144/170 (84,7)	2/170 (1,2)	24/170 (14,1)	0,03	1	0,016-8
Азитромицин	145/170 (85,3)	0	25/170 (14,7)	0,125	8	0,06-64
Мидекамицин	163/170 (95,9)	0	7/170 (4,1)	0,5	1	0,25-64
Клиндамицин	169/170 (99,4)	0	1/170 (0,6)	0,06	0,125	0,016-64

Для 25 эритромицинорезистентных штаммов БГСА были получены положительные результаты ПЦР, определяющих наличие *ermA(ermTR)*, *ermB* и *mefA* генов резистентности:

- 23 штамма (92%) были *ermA(ermTR)*-положительными,
- 2 штамма (8%) были *mefA*-положительными.

Ни у одного из штаммов не было обнаружено присутствие более чем одного гена резистентности одновременно. Для одного штамма не удалось получить амплификации ни в одной из проведенных ПЦР. При секвенировании 23S рРНК и рибосомальных белков L4 и L22 был выявлен новый механизм резистентности к эритромицину у клинического штамма БГСА - мутация в рибосомальном белке L4 (замена глицина (G) на аргинин (R) в позиции 69 высоко консервативного участка ₆₁KPWRQKGTGRAR₇₂).

Результаты серотипирования и электрофореза в пульсирующем поле для первичных эритромицинорезистентных штаммов БГСА показали, что исследованные штаммы были представлены 8 различными серотипами (M4, M6, M25, M31, M44, M75, M77, M112) и 9 различными PFGE-типами (C, D, E, G, I, J, K, L и M) (рис. 4).

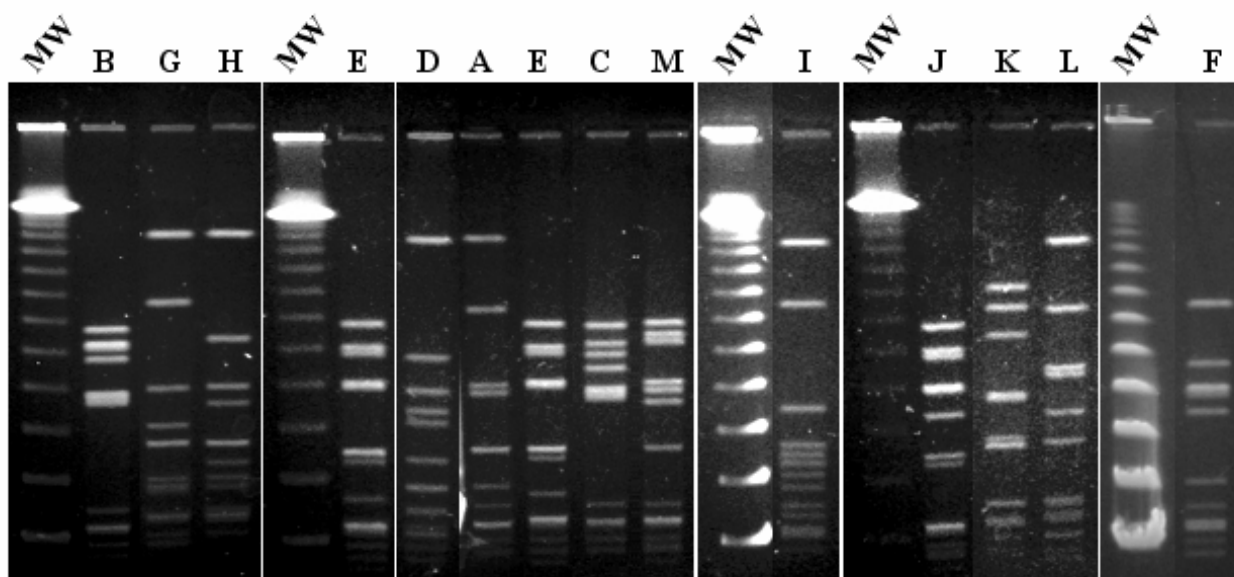


Рисунок 4. Типы PFGE эритромицинорезистентных первичных штаммов БГСА (MW – маркер молекулярного веса, Lambda Ladder).

Из 23 *ermA*-положительных первичных штаммов БГСА 15 (65,2%) принадлежали к серотипу M77 и PFGE-типу E, 2 штамма (8,7%) – к серотипу M77 и PFGE-типу J, 2 штамма (8,7%) – к серотипу M44 и PFGE-типу M. Оставшиеся 4 штамма были представлены 4 различными комбинациями серо- и PFGE-типов (M4/PFGE-тип K, M6/PFGE-тип I, M31/PFGE-тип D, M112/PFGE-тип L). Таким образом, полученные данные указывают на одновременную циркуляцию в популяции нескольких клонов эритромицинорезистентных БГСА.

Анализ клинической значимости различных механизмов устойчивости к макролидам проводился в популяции пациентов из группы мидекамицина, у которых были выделены эритромицинорезистентные первичные штаммы БГСА. У 13/81 пациентов из группы мидекамицина были получены эритромицинорезистентные штаммы БГСА до лечения, при этом МПК мидекамицина варьировали в широких пределах от чувствительных (МПК \leq 1 мг/л) до резистентных (МПК $>$ 4 мг/л). Однако только у 3 пациентов (15,4%) была показана фармакодинамическая неэффективность терапии

мидекамицином (сохранение первичного штамма БГСА после завершения приема препарата). Продемонстрированная высокая (76,9%) фармакодинамическая эффективность мидекамицина в отношении макролидорезистентных штаммов БГСА указывает на существование других факторов, которые могут иметь большее влияние на эффективность эрадикации БГСА из ротоглотки, чем чувствительность к антимикробному препарату *in vitro*.

У 2/81 (2,5%) пациентов из группы мидекамицина после завершения терапии были выделены эритромицинорезистентные вторичные штаммы БГСА, совпадавшие по серотипу с первичными штаммами. Это было расценено как развитие резистентности за счет приобретения *in vivo* генов резистентности *mefA* и *ermB*. Таким образом, при использовании мидекамицина наблюдалась низкая частота развития резистентности.

ВЫВОДЫ

1. Короткий курс мидекамицина сравним по клинической эффективности с 10-дневным курсом феноксиметилпенициллина, но уступает ему по фармакодинамической эффективности при лечении ОСТ у детей.
2. Фармакодинамическая эффективность мидекамицин *in vivo* в отношении эритромицинорезистентных штаммов БГСА составляет 76,9%.
3. Частота нежелательных явлений при проведении 8-дневного курса мидекамицина составляет 3,6%; при проведении 10-дневного курса феноксиметилпенициллина – 0,9%.
4. При использовании экспресс-тестов по определению антигенов БГСА в зеве частота ложноположительных результатов составляет 25,6%.
5. Популяция БГСА, вызывающих острые тонзиллиты у детей, отличается высокой гетерогенностью и включает 26 различных серотипов.

6. Частота резистентности изученных штаммов БГСА к пенициллину, эритромицину и мидекамицину составила 0%, 15,3% и 4,1%, соответственно.
7. Резистентность БГСА к эритромицину обусловлена метилированием рибосом (88,5%), активным выведением антибиотика из клетки (7,7%) и новым механизмом – мутацией в рибосомальном белке L4 (3,8%).
8. При использовании мидекамицина для терапии ОСТ у детей, отмечается низкая частота развития резистентности к макролидам (2,5%), которая обусловлена приобретением *in vivo* генов резистентности *mefA* и *ermB*.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с недостаточной фармакодинамической эффективностью (низкая частота эрадикации БГСА), короткий курс мидекамицина (8 дней, 400 мг 3 раза в сутки внутрь) не рекомендуется в качестве терапии выбора при ОСТ у детей.
2. В качестве препарата выбора при лечении ОСТ у детей рекомендуется феноксиметилпенициллин (250 тыс. ЕД 3 раза в сутки внутрь, 10 дней).
3. Курс мидекамицина длительностью не менее 10 дней может быть альтернативой пенициллинам при терапии ОСТ у детей.
4. Необходимо проводить постоянный мониторинг резистентности БГСА к макролидным антибиотикам с изучением механизмов устойчивости.

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ**

1. Мидекамицин (макропен) в лечении острого стрептококкового тонзиллофарингита у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – Т.1. - №6. – С. 28-31. (Соавт. Жаркова Л.П., Егорова О.А.).
2. Ложно-положительные результаты экспресс-тестов по определению антигена бета-гемолитического стрептококка группы А // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – Т.2. – Прил.1. – С.39. (Соавт. Жаркова Л.П., Егорова О.А.).
3. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита (ангины и фарингита) // Антиб. Химиотер. – 1999. - №44. – С. 19-23. (Соавт. Насонова В.А., Белов Б.С., Страчунский Л.С. и др.).
4. Antistreptococcal activity of telithromycin compared with seven other drugs in relation to macrolide resistance mechanisms in Russia // Antimicrob. Agents Chemother. - 2002. – Vol.46. – P. 2963-2968. (Соавт. Kozlov R.S., Appelbaum P.C., Ednie L. и др.).
5. Macrolide resistance in pediatric pharyngeal isolates of *Streptococcus pyogenes* // Proceedings of the 4th European Congress of Chemotherapy and Infection. Paris, France. – 2002. – Abstract PS262. (Соавт. Jalava J., Kaplan E.L., Johnson D.R. и др.).