

## Ефективність та безпека застосування комбінації ципрофлоксацин + флуоцинолон у дітей із середнім отитом, яким виконано тимпаностомію

### Ключові моменти

- У 2 рандомізованих клінічних дослідженнях з ідентичним дизайном діти (n=662) із гострим середнім отитом (ГСО), яким було встановлено тимпаностомічні трубки (ТТ), протягом 7 днів отримували лікування комбінацією ципрофлоксацин + флуоцинолон або окремими компонентами цієї комбінації.
- На тлі лікування комбінацією ципрофлоксацин + флуоцинолон отореї припинялися на 2,7 дня раніше, ніж при застосуванні ципрофлоксацину, водночас кількість побічних явищ, пов'язаних із терапією, була незначною.
- Відтак, у разі лікуванні ГСО в дітей, яким виконано тимпаностомію, ципрофлоксацин + флуоцинолон є більш ефективним підходом порівняно із застосуванням окремих компонентів комбінації і характеризується хорошою переносимістю.
- Враховуючи проведені дослідження та інструкцію для медичного застосування комбінації ципрофлоксацину та флуоцинолону, не виявлено обмежень для лікування пацієнтів із перфорацією барабанної перетинки.

Гострий середній отит – це запалення середнього вуха, яке зазвичай виникає внаслідок інфекції верхніх дихальних шляхів. Якщо запалення супроводжується виділенням рідини, має місце середній отит із випотом. Найпоширенішим хірургічним втручанням при лікуванні рецидивуючих ГСО і середнього отиту з випотом є тимпаностомія, яка забезпечує зниження частоти вушних інфекцій, дозволяє дренувати випіт і вводити антибіотики в середнє вухо в разі виникнення інфекції [1-4]. У США цю процедуру щороку виконують майже 700 тис. дітей [5]. Встановлення ТТ значно покращує слух, зменшує кількість випоту й пов'язане з поліпшенням якості життя дітей з отитом [6-8]. Найчастішим ускладненням після тимпаностомії є оторея, яка може виникнути відразу після операції або в період, поки ТТ залишаються у вусі. Рання післяопераційна оторея реєструється приблизно в 10-20% дітей, натомість показники відстроченої отореї, за опублікованими даними, варіюють від 4% до 83% [9-16]. ГСО за тимпаностомії (ГСОТ) клінічно та мікробіологічно відрізняється від ГСО тим, що часто проявляється раптовим початком гнійної отореї [17]. Зазвичай у дітей із ГСОТ при бактеріологічному дослідженні виявляють *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*, а також *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* [17, 18].

Методи лікування ГСОТ включають системні та місцеві антибіотики з кортикостероїдами або без них [17]. Вибір належного препарату має ґрунтуватися на врахуванні переваг і ризиків, включно з розвитком антибіотикорезистентності й пов'язаної з лікуванням ототоксичності. У клінічних дослідженнях було доведено переваги місцевого лікування фторхінолонами, що застосовуються окремо або в комбінації з кортикостероїдами, порівняно з пероральним прийомом амоксициліну/клавуланату

[1, 19]. Інші дослідження показали, що місцеве застосування комбінації ципрофлоксацин + дексаметазон є кращим лікуванням ГСОТ порівняно з монотерапією ципрофлоксацином або офлоксацином [18, 20]. Ципрофлоксацин у комбінації з флуоцинолону ацетонідом використовують місцево для лікування зовнішнього дифузного отиту як безпечна та дієва терапевтична опція з вищими рівнями клінічної ефективності та чутливості збудників порівняно з відповідними показниками для монотерапії ципрофлоксацином [21].

Флуоцинолон – синтетичний фторований кортикостероїд, який переважає за місцевою кортикостероїдною дією дексаметазону та гідрокортизону і не має системних ефектів. Флуоцинолон був схвалений FDA ще в 1961 році.

У 2 клінічних дослідженнях (CIFLOTIII/10IA02 та CIFLOT III/10IA04) у дітей із ГСОТ оцінювали ефективність і безпеку місцевого застосування вушного розчину ципрофлоксацин 0,3% + флуоцинолону ацетонід 0,025% порівняно з використанням тільки ципрофлоксацину 0,3% або тільки флуоцинолону ацетоніду 0,025%.

### Методи

Було проведено 2 однакові за дизайном багатоцентрові рандомізовані подвійні сліпі клінічні дослідження за участю дітей віком від 6 міс до 12 років (середній вік – 2,5 року) із ГСОТ (n=331 у кожному з випробувань; загалом n=662). Для кожного пацієнта було отримано письмову інформовану згоду на участь у дослідженні від одного з батьків або опікуна. За потреби діти старшого віку також надавали інформовану згоду.

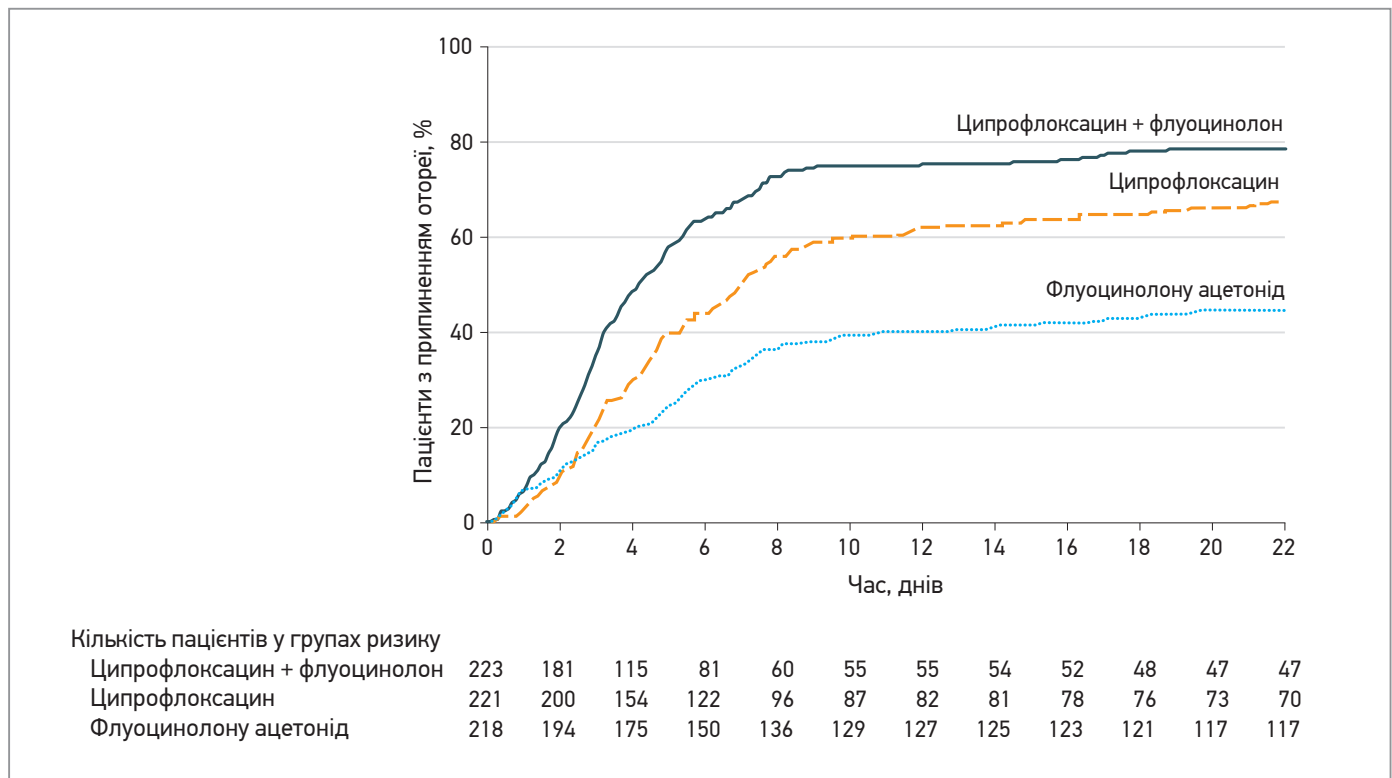


Рис. Криві Каплана-Майєра для часу до припинення отореї в групах пацієнтів, які отримували лікування

Критеріями включення були ГСОТ принаймні одного вуха з помірною або тяжкою гнійною отореєю на момент рандомізації; тривалість отореї  $\leq 3$  тиж. Критерії виключення: встановлення ГТ  $\leq 3$  днів до початку дослідження; зовнішній отит; підозра на вірусну, грибкову або мікобактеріальну інфекцію вуха; черепно-лицеві аномалії; отологічне хірургічне втручання (крім тимпаностомії) протягом попереднього року; мастоїдит; наявна або підозрювана гіперчутливість до хінолонів та/або кортикостероїдів; застосування місцевих протигрибкових чи кортикостероїдних препаратів протягом попередніх 7 днів; супутнє застосування протизапальних засобів.

Учасників випадковим чином розподілили в співвідношенні 1:1:1 на 3 групи: місцевого лікування комбінацією ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід ( $n=223$ ), монотерапії ципрофлоксацином ( $n=221$ ) або флуоцинолону ацетонідом ( $n=218$ ). Групи лікування не відрізнялися між собою за демографічними та вихідними клінічними характеристиками.

Дослідження тривало 3 тиж і включало 4 заплановані візити: в перший день (візит 1; вихідний рівень), у період з 3-го по 5-й день (візит 2; у процесі лікування), з 8-го по 10-й день (візит 3; кінець лікування) і з 18-го по 22-й день (візит 4; оцінка результатів лікування).

Перед початком лікування та на візиті 4 проводили аудіометрію всім учасникам, які здатні були пройти цю процедуру. На візиті 1 у пацієнтів брали ексудат середнього вуха. Патогенами вважалися *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* і *P. aeruginosa*. Під час кожного з відвідувань збирали детальний отологічний анамнез та виконували фізикальне обстеження, реєстрували прийом супутньої терапії і побічні явища (ПЯ). Клінічну відповідь оцінювали на візитах 2-4. За наявності ексудату середнього вуха на візитах 3 і 4 зразок відправляли на мікробіологічне дослідження.

Основним показником ефективності лікування був ТСО, який визначали як перший день припинення отореї з подальшою її відсутністю до завершення дослідження. Вторинною перемінною слугувало стійке мікробіологічне одужання. Безпеку порівнюваних схем лікування оцінювали за частотою ПЯ.

Клінічний успіх визначався як повне зникнення клінічних ознак (оторея, набряк барабанної перетинки, оталгія та висип), наявних на вихідному рівні, та відсутність будь-яких нових порушень (грануляційна тканина не гірша, ніж на початковому рівні), натомість погіршення, відсутність змін або незначне покращення розцінювалися як клінічна невдача.

## Результати та обговорення

Аналіз показників ТСО виявив статистично значущі відмінності в ефективності лікування між групами. У пацієнтів, які отримували комбінацію ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід, припинення отореї реєструвалося в середньому через 4,23 дня від початку лікування (95% довірчий інтервал (ДІ) 3,65-4,95) порівняно з 6,95 дня (95% ДІ 5,66-8,20) у дітей з групи монотерапії ципрофлоксацином ( $p<0,001$ ). Хоча медіана ТСО для групи застосування лише флуоцинолону ацетоніду не була обчислена, оскільки кількість учасників, які вибули з дослідження, перевищувала кількість пацієнтів із припиненням отореї, порівняння результатів з лікуванням комбінацією ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід виявило статистично значущу різницю на користь комбінації ( $p<0,001$ ) (рис.).

Показано також статистично значущі відмінності між групами у відповіді на лікування. На візиті 3 частота одужання була значно вищою при застосуванні комбінації ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід ( $n=176$ ; 79,6%), ніж за використання лише ципрофлоксацину ( $n=136$ ; 62,4%) (різниця 17,2%; 95% ДІ 8,8%-25,7%) або лише флуоцинолону ( $n=94$ ; 44,3%) (різниця 35,3%; 95% ДІ 26,2%-44,4%). На момент 4-го візиту клінічне одужання було досягнуто в 179 (80,6%) пацієнтів групи ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід проти 147 (67,4%) учасників групи ципрофлоксацину (різниця 13,2%; 95% ДІ 5,0%-21,4%;  $p=0,002$ ) і 101 (47,6%) дитини групи флуоцинолону (різниця 33,0%; 95% ДІ 24,0%-42,0%;  $p<0,001$ ).

Що стосується вторинної перемінної, то достовірно більша кількість пацієнтів, які отримували ципрофлоксацин у комбінації з флуоцинолону ацетонідом, досягла стійкого мікробіологічного одужання: 94 дитини (79,7%) проти 84 (67,7%) у групі ципрофлоксацину (різниця 12,0%; 95% ДІ 0,8-23,0) та 41 (37,6%) у групі флуоцинолону (різниця 42,1%; 95% ДІ 29,3-54,8).

Результати показують, що в дітей віком від 6 міс до 12 років із ГСОТ місцеве лікування комбінацією ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід було достовірно ефективнішим за монотерапію ципрофлоксацином. Різниця в показниках ТСО у 2,7 дня на користь комбінації ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід є клінічно значущою, оскільки відображає поліпшення клінічної відповіді на 64% та важливу перевагу над монотерапією ципрофлоксацином. Порівняння комбінації ципрофлоксацин + флуоцинолон з ізольованим застосуванням останнього також виявило значну різницю на користь комбінації. Значне зниження отореї при застосуванні комбінації ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід було зафіксовано вже на візиті 2.

Клінічне вилікування було досягнуто в більшій кількості дітей у групі комбінованої терапії, ніж в інших досліджуваних групах. Результати, отримані наприкінці лікування, виявили статистично значущі відмінності між комбінацією ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід порівняно з обома варіантами монотерапії ( $p < 0,001$  у всіх випадках). Обидва дослідження продемонстрували значну користь комбінації ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід протягом усього періоду спостереження. Цей результат свідчить про те, що в разі лікування ГСОТ додавання флуоцинолону ацетоніду до ципрофлоксацину може забезпечити більш виражений ефект, ніж додавання дексаметазону.

Раніше опубліковане дослідження [18] також підтвердило загальну перевагу клінічної швидкості лікування при порівнянні місцевого застосування комбінації ципрофлоксацину та дексаметазону лише з ципрофлоксацином у дітей із ГСОТ. Це дослідження виявило різницю в 1 день у зменшенні отореї при використанні комбінації антибіотиків і стероїдних препаратів. У ньому не встановлено суттєвої клінічної різниці між 2 групами лікування під час візиту для оцінки результатів лікування. Наші дослідження виявили значну та послідовну користь комбінації ципрофлоксацин + флуоцинолон протягом усього періоду дослідження – від першого візиту до візиту для оцінки результатів лікування. Цей результат свідчить про те, що додавання флуоцинолону до ципрофлоксацину може запропонувати більш ефективне лікування ГСОТ, ніж додавання дексаметазону.

Порівняння показників мікробіологічної відповіді показало перевагу комбінації ципрофлоксацину з флуоцинолону ацетонідом над монотерапією її окремими компонентами. Кількість дітей зі сприятливою мікробіологічною відповіддю наприкінці лікування була вищою в групі комбінованої терапії (103 (83,1%) проти 91 (68,9%) в групі ципрофлоксацину ( $p = 0,002$ ) та 48 (40,3%) в групі флуоцинолону;  $p < 0,001$ ). На візиті 4 для монотерапії ципрофлоксацином та комбінованого лікування ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід мікробіологічна відповідь була зіставною (у 88 (87,1%) та 96 (85,7%) дітей відповідно;  $p = 0,86$ ), натомість для лише флуоцинолону цей показник був суттєво нижчим (47 (72,3%);  $p = 0,005$ ).

Варто відзначити, що всі 3 оцінювані підходи мали хороший профіль безпеки: ПЯ легкого до середнього ступеня тяжкості, пов'язані з досліджуваним лікуванням, були зареєстровані лише в 7 (3,1%) пацієнтів групи ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід, у 8 (3,6%) дітей, які отримували лише ципрофлоксацин, і в 10 (4,7%) учасників, котрі приймали лише флуоцинолон. Більшість ПЯ були легкими або помірними, летальних випадків і тяжких небажаних реакцій не зареєстровано. Ці результати узгоджуються з даними літератури щодо низької частоти пов'язаних із лікуванням ПЯ [21, 26], тим самим підтверджуючи хорошу переносимість комбінації.

## Висновки

Дані обох досліджень вказують на те, що в лікуванні дітей із ГСОТ місцеве застосування ципрофлоксацину 0,3% в комбінації з флуоцинолону ацетонідом 0,025% протягом 7 днів клінічно та мікробіологічно перевершує монотерапію ципрофлоксацином, є більш безпечним та ефективним порівняно з монотерапією окремими компонентами цієї комбінованої схеми. Аналіз проведених досліджень показав, що додавання флуоцинолону ацетоніду до ципрофлоксацину здатне забезпечити більш виражений ефект, ніж додавання дексаметазону. Швидше припинення отореї може бути важливою перевагою зазначеної комбінації перед іншими топічними методами лікування.

Список літератури доступний в оригінальній публікації.

За матеріалами: Spektor Z., Pumarola F., Ismail K. et al. Efficacy and Safety of Ciprofloxacin Plus Fluocinolone in Otitis Media With Tympanostomy Tubes in Pediatric Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. 2017; 143 (4): 341-349. DOI: 10.1001/jamaoto.2016.3537.

## ДОВІДКА «ЗУ»

В педіатричній ЛОР-практиці ГСО є однією з найчастіших причин звернення по медичну допомогу. Оскільки симптоматика захворювання суттєво погіршує якість життя дитини і завдає їй значних страждань, пришвидшення одужання майже на 3 дні є вагомою перевагою комбінованого застосування ципрофлоксацину та флуоцинолону ацетоніду для лікування ГСО в педіатричних пацієнтів. Утім, і для дорослих, які хворіють на отит, швидше усунення симптомів теж є найвищим пріоритетом.

На українському фармацевтичному ринку комбінацію ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід представлено, зокрема, препаратом Цетраксал Плюс («Лабораторія Сальват, С.А.», Іспанія). Поряд із високою ефективністю Цетраксал Плюс має хороший профіль безпеки, про що свідчить можливість його застосування в найуразливіших категоріях – немовлят віком від 6 місяців й осіб похилого віку, а також відсутність потреби коригувати дозу в пацієнтів із порушеннями функції печінки/нирок. Ще однією перевагою зазначеного препарату є комфортний режим використання – двічі на день, що сприяє підтриманню прихильності до лікування, а відтак, дозволяє отримати найкращий терапевтичний результат.



# Цетраксал

## ПЛЮС

Краплі вушні,  
розчин 10 мл



Єдина комбінація ципрофлоксацину  
та флуоцинолону\*

Надійна **антибактеріальна**  
дія та ще потужніша  
протизапальна активність



Цетраксал плюс отримав  
затвердження адміністрації FDA

\* Відповідно Державний реєстр лікарських засобів України (drlz.com.ua) станом на 14.07.2023



### Рекомендований:

- дорослим
- дітям (віком від 6 місяців)

### Показання:

- гострий зовнішній отит;
- гострий середній отит у пацієнтів з тимпаностомічними трубками.

