

Выбор эффективного и безопасного антибактериального препарата для лечения урогенитального хламидиоза

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) стабильно занимают первое место в структуре гинекологической заболеваемости и оказывают негативное влияние на женскую репродуктивную систему. Как правило, ВЗОМТ возникают в результате восходящего инфекционного процесса, способного привести к развитию эндометрита, сальпингита, параметрита, оофорита, tuboовариальных абсцессов и пельвиоперитонита. Этиологическим фактором данной группы заболеваний служат возбудители инфекций, передающихся половым путем (ИППП), такие как *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, анаэробы и другие микроорганизмы [1].

По данным ВОЗ, ежегодно хламидиозом заражается 131 млн человек [2]. Хламидиоз гениталий является самым распространенным среди ИППП. Во всем мире наблюдается рост заболеваний хламидиозом у молодых женщин, только что вступивших в период половой активности (Савичева А.М. и соавт., 2002). Несмотря на малосимптомное начало хламидиоза гениталий, его последствия могут быть очень тяжелыми и проявляться в виде острых и хронических ВЗОМТ, следующих за ними спаечных процессов, которые ведут к эктопическим беременностям и бесплодию (Занько С.Н. и соавт., 2003).

Медленное развитие симптомов болезни, а зачастую и полное отсутствие выраженных признаков заражения объясняют запоздалое обращение больных за медицинской помощью. Иногда диагноз устанавливается в ходе случайных осмотров, в том числе и при осмотре беременных. В рандомизированных контролируемых исследованиях было выявлено, что наличие хламидийной инфекции половых путей во время беременности приводит к повышению частоты случаев невынашивания, преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов, мертворождения, к развитию эндометрита и сальпингита в послеродовом периоде, а также к рождению детей с малой массой тела (В.Н. Серов и соавт., 2010). Кроме того, урогенитальный хламидиоз у беременных является фактором риска развития хламидийной инфекции у новорожденных [3]. Так, согласно данным исследований, в 23-70% случаев инфицирование новорожденных происходит преимущественно при прохождении плода через родовые пути матери (Miller J.M. et al., 2000).

Успех в лечении урогенитального хламидиоза включает в себя прежде всего своевременную диагностику и назначение этиотропной терапии. Для эрадикации внутриклеточного возбудителя, которым является *C. trachomatis*, применяют антибактериальные препараты, способные проникать через внутриклеточные мембраны и создавать высокие концентрации в очаге инфекции. Таким требованиям отвечают тетрациклины, макролиды, фторхинолоны [4].

Выбор одновременно безопасного и эффективного антибактериального препарата в данном случае осуществляется врачом акушером-гинекологом на основании последних рекомендаций и современных клинических протоколов. При этом используются рекомендации ВОЗ, США, Европейского сообщества, разработанные с учетом результатов клинических испытаний (включая рандомизированные многоцентровые исследования). Однако их применение должно учитывать национальный опыт и особенности местного фармацевтического рынка.

В любом стандарте лечения фармакоэкономика является вторым по важности фактором после эффективности лечения.

На данный момент в рекомендациях по лечению заболеваний, передающихся половым путем (Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines), Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) и в Европейском руководстве по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis* (European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections), основными препаратами для лечения хламидийной инфекции у небеременных пациенток являются азитромицин и доксициклин, у беременных — только азитромицин.

Европейские рекомендации 2013 года по лечению и диагностике заболеваний, инициируемых *C. trachomatis*, свидетельствуют о равной клинической эффективности однократного назначения азитромицина и 7-дневного курса доксициклина (класс рекомендаций А, уровень доказательности I). В Европейском руководстве 2015 года по борьбе с хламидийной инфекцией азитромицин указан в качестве препарата выбора. Подтверждает это и Европейское руководство по борьбе с урогенитальными заболеваниями, вызванными *C. trachomatis* (2015).

Макролиды занимают ведущую роль в лечении хламидиоза ввиду целого ряда преимуществ, присущих исключительно данной группе лекарственных препаратов. Помимо антибактериальных свойств у макролидов были выявлены и противовоспалительные эффекты. Основным представителем макролидов, зарекомендовавшим себя как высокоэффективный и безопасный лекарственный препарат для терапии урогенитальных инфекций, является азитромицин. По степени влияния на фагоцитоз и киллинг нейтрофилов против хламидий азитромицину нет равных. В ряде экспериментов была изучена способность последнего подавлять системную воспалительную реакцию за счет уменьшения продукции провоспалительных цитокинов, апоптоза лейкоцитов в очаге инфекции, снижения продукции оксида азота. В тканях азитромицин локализуется преимущественно внутриклеточно, накапливаясь в лизосомах макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и фибробластов, причем последние представляют собой наиболее объемное и стабильное депо препарата. Благодаря аккумуляции в фагоцитах, способных активно захватывать азитромицин из крови, интерстициальной жидкости и фибробластов, препарат селективно распределяется в очаги инфекционного воспаления. Доказано, что концентрации антибиотика в очагах инфекции достоверно выше (примерно на 24-36%), чем в здоровых тканях, причем она коррелирует со степенью воспалительного отека [5]. Длительный период полувыведения азитромицина (48-96 ч) и оптимальное распределение в тканях обеспечивают выраженный эффект накопления в очаге воспаления, что позволяет использовать однодневные или короткие (3-5 дней) курсы терапии.

Примечательно, что в современных практических руководствах по лечению ИППП исключены все другие макролиды ввиду явного преимущества азитромицина.

На украинском фармацевтическом рынке азитромицин представлен генерическим препаратом высокого качества — Азитро Сандоз®.

Азитромицин обладает уникальным системным распределением и аккумулируется преимущественно в урогенитальном тракте в концентрациях, более чем в сто раз превышающих концентрацию в кровотоке. Данное свойство особенно важно в терапии заболеваний, вызываемых условно патогенной микрофлорой (*C. trachomatis* и др.).

Азитромицин редко вызывает выраженных диспепсических явлений в виде тошноты, рвоты, абдоминальных болей и диареи, которые столь характерны для доксициклина и, по данным различных исследований, являются частой причиной преждевременной его отмены. В отличие от доксициклина азитромицин не противопоказан во время беременности (категория В по классификации FDA). Кроме того, для него характерен минимум лекарственных взаимодействий.

Рекомендуемые режимы терапии урогенитального хламидиоза: азитромицин 1,0 г однократно перорально или доксициклин 100 мг каждые 12 ч перорально в течение 7 дней [6]. Метаанализ 12 рандомизированных клинических исследований подтвердил сопоставимую эффективность азитромицина и доксициклина в отношении хламидийной инфекции с частотой микробиологической эрадикации 97 и 98% соответственно. С точки зрения комплаенса однократный прием азитромицина является более удобным по сравнению с курсом терапии доксициклином. Эффективность азитромицина по результатам клинических исследований составила 91-97% [7].

Непосредственное сравнение однократной дозы азитромицина и недельного курса лечения доксициклином у больных с хламидийными инфекциями проводилось еще в 7 рандомизированных исследованиях, в которых также была продемонстрирована сопоставимая эффективность этих режимов. В метаанализе клинических исследований показано, что однократная доза

азитромицина не уступает недельному курсу доксициклина и по показателю эрадикации возбудителя (94,9% против 95,9%) [8].

Проведенные рандомизированные контролируемые исследования доказали 97-100% микробиологическую и клиническую эффективность азитромицина в отношении хламидийной инфекции и практически не выявили штаммов *C. trachomatis*, резистентных к азитромицину, поэтому теоретически можно не проводить лабораторный контроль излеченности при неосложненной хламидийной инфекции.

Изучение эффективности и безопасности новой схемы лечения азитромицином было проведено у 221 пациента с осложненными формами урогенитального хламидиоза. Сравнительные результаты применения азитромицина (n=98) по 1,0 г на 1-й, 7-й и 14-й день и доксициклина (n=123) по 0,1 г два раза в день в течение 14 дней. Диагноз урогенитального хламидиоза подтверждали с помощью полимеразной цепной реакции и прямой иммунофлуоресценции. В результате лечения азитромицином элиминация хламидий наблюдалась у 96,1% женщин и 97,8% мужчин, клиническое излечение — у 84,3 и 89,4% соответственно. При лечении доксициклином элиминация хламидий произошла у 85,5% женщин и 87,0% мужчин, клиническое излечение — у 66,7 и 77,8% соответственно. Разница между двумя группами в пользу азитромицина была статистически значимой (p<0,05). Азитромицин вызывал нежелательные реакции реже, чем доксициклин (2 и 12% соответственно) [9].

Сравнительное исследование эффективности и переносимости азитромицина и доксициклина, проведенное C.Y. Lau, A.K. Qureshi и соавт. (2002) у больных неосложненными формами хламидийной инфекции, продемонстрировало их идентичность по изучаемым параметрам [8].

Большинство случаев рецидива хламидийной инфекции связаны не с резистентностью *C. trachomatis* и неэффективностью проводимой терапии, а с повторным инфицированием от половых партнеров. Пациентам с диагностированной хламидийной инфекцией должно быть рекомендовано обследование и лечение вместе с половым партнером. Кроме того, рекомендуется воздержание от половой жизни на срок до 7 дней в случае терапии азитромицином либо до окончания полного курса 7-дневной терапии доксициклином.

С позиции принципов доказательной антимикробной терапии препарат Азитро Сандоз® отвечает требованиям к лечению урогенитального хламидиоза [2,10]. Он обладает эффективностью не менее 95% как для клинически проявляющейся, так и для бессимптомной инфекции, простотой дозирования, минимальными побочными эффектами, удобной схемой приема и экономической выгодой.

Литература

- Алешкина В.А., Савченко Т.Н. Современные представления о воспалительных заболеваниях женских половых органов // Инфекции в акушерстве и гинекологии. — № 9. — 2008. — С. 13-15.
- World Health Organization (WHO), Department of Reproductive Health and Research: Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: WHO; 2012. P. 1-36. Available at: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241503501> (Accessed: March 30, 2014).
- Асхаков М.С., Чеботарев В.В., Чеботарева Н.В. Современный подход акушеров-гинекологов к терапии хламидийной инфекции у беременных и его обоснованность // Современные проблемы науки и образования. — № 3. — 2018.
- Буданов П.В., Асланова П.А., Буданова М.В. Сравнительная эффективность лечения акушерских и перинатальных осложнений хламидиоза // Трудный пациент. — 2008. — № 9.
- Heikkinen T., Laine K., Neuvonen P.J. et al. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. Br. J. Obstet. Gynecol., 2000, 107 (6), 770-775.
- Workowski K.A. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015 / Workowski K.A., Bolan G.A. // Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control. — 2015. — Vol. 64, NRR-03. — P. 1-137.
- Доказательная медицина. — М.: Медиа Сфера, 2002; Вып.1: 968-977.
- Lau C.Y., Qureshi A.K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials // Sex Transm Dis. 2002; Sep; 29: 9: 497-502.
- Левшин И.Б., Чеботарев В.В. Новые возможности лечения азитромицином осложненных форм урогенитального хламидиоза // Клиническая фармакология и терапия. — 2001. — № 2. — С. 23-25.
- Аковбян В.А. Азитромицин как препарат первого выбора при лечении урогенитального хламидиоза // Клиническая дерматология и венерология. — 2006; 1: 18-23.

Подготовила **Ирина Дука**

Информация для специалистов сферы здравоохранения
4-21-АЗД-АИГ-0619

АЗИТРО САНДОЗ®

азитроміцин

ЄВРОПЕЙСЬКА ЯКІСТЬ ДЛЯ ЕФЕКТИВНОГО ЛІКУВАННЯ УРОГЕНІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ²

Лікування
урогенітальної
інфекції викликаной
**CHLAMYDIA
TRACHOMATIS¹**



1. E Lanjouw et al. 2015 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections. International Journal of STD & AIDS 0(0) 1-16. doi:10.1177/0956462415618837

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Азитро Сандоз® (Azithro SANDOZ®).

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АЗИТРО САНДОЗ® (AZITHRO SANDOZ®)

Діюча речовина: азитроміцин; 1 таблетка містить азитроміцину 250 мг або 500 мг у формі азитроміцину дигідрату; **Лікарська форма.** таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10. **Показання.** Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину: інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит); інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія); інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піодерматози, акне вульгаріс (вугрі звичайні) середнього ступеня тяжкості; інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнені генітальні інфекції, спричинені Chlamydia trachomatis. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП № UA/11332/01/01; UA/11332/01/02. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною