

Опыт применения гатифлоксацина в терапии урогенитальной уреоплазменной и микоплазменной инфекций

В последнее время беспокойство специалистов вызывает неуклонный рост числа инфекций, передающихся половым путем (ИППП), особенно так называемых скрытых инфекций: хламидиоза, уреоплазмоза, микоплазмоза.

С одной стороны, это связано с изменением сексуальных стереотипов и форм поведения, а с другой — с возросшей резистентностью к традиционно применяемым в клинике лекарственным препаратам; поэтому большое внимание привлекают новые антибактериальные средства, к которым устойчивость микроорганизмов минимальна.

Поражения органов мочеполовой системы микоплазменной и уреоплазменной этиологии за последнее время значительно участились и составляют около 40% всех случаев воспалительных заболеваний мочевыделительной системы. Эти инфекции часто рецидивируют, ассоциируются с развитием осложнений. У здоровых людей *M. hominis* и *U. urealyticum* из мочеиспускательного канала выделяются в 9,4% случаев.

Лечение урогенитального микоплазмоза и уреоплазмоза является актуальной и сложной задачей современной венерологии. При лечении данных инфекций приходится сталкиваться с рядом проблем: высокой частотой рецидивов (до 40%), наличием у микроорганизмов резистентности к существующим антибактериальным препаратам, снижением иммунитета, необходимостью применения высоких доз антибиотиков.

Внедрение современных диагностических и лечебных технологий позволило достичь положительной динамики в отношении микоплазменной и уреоплазменной инфекций. Тем не менее по мере накопления доказательных данных открываются новые аспекты этой проблемы, в связи с чем актуальными являются разработка и выведение на рынок инновационных лекарственных средств.

Одним из важнейших классов антимикробных препаратов (АМП), востребованных в современной клинической практике, являются фторхинолоны (ФХ). Эволюция ФХ сопровождается расширением спектра их активности в отношении некоторых грамположительных возбудителей (в частности *S. pneumoniae*), а впоследствии и анаэробных микроорганизмов, в том числе *Bacteroides fragilis*, роль которых в развитии микст-инфекций доказана.

Изначально ФХ использовались для лечения заболеваний, вызванных грамотрицательными возбудителями; в настоящее время они применяются для терапии инфекций дыхательных путей (ИДП), инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ), а также инфекций мочевыводящих путей (ИМП), в том числе хламидиоза, уреоплазмоза, микоплазмоза.

Отсутствие механизмов развития перекрестной резистентности с другими классами АМП делает возможным применение ФХ IV поколения для терапии инфекций, вызванных резистентными возбудителями, например ИДП, вызванных пневмококками, устойчивыми к пеницилинам и макролидам, или ИМП, вызванных резистентными к β -лактамам энтеробактериями. Благодаря улучшенным фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам (высокой биодоступности и длительному периоду полувыведения) применение ФХ IV поколения возможно и у пациентов с сопутствующей патологией.

Результаты ряда клинических исследований демонстрируют высокую эффективность новых ФХ, экономические преимущества при проведении пероральной или ступенчатой (в случае тяжелых инфекций) терапии с использованием лекарственных средств данного класса, а также возможность однократного их приема в сутки значительно повышает приверженность пациентов к терапии.

Важно отметить, что схожесть химической структуры и механизма действия ФХ делают возможной унификацию результатов отдельных клинических исследований и эпидемиологических наблюдений резистентности возбудителей и экстраполяцию полученных данных на всех представителей класса ФХ, в том числе и на препараты с активностью против анаэробов (моксифлоксацин, гатифлоксацин).

Спектр антибактериального действия ФХ IV поколения гатифлоксацина включает грамположительные и грамотрицательные, анаэробные и атипичные микроорганизмы. Сверхширокий спектр действия гатифлоксацина обусловлен ингибированием ДНК-гиразы (эссенциального фермента, участвующего в репликации, транскрипции и репарации бактериальной ДНК) и топоизомеразы IV (фермента, который играет ключевую роль в декомпозиции хромосомной ДНК во время деления бактериальной клетки).

Гатифлоксацин хорошо абсорбируется из пищеварительного тракта после приема внутрь и может применяться независимо от приема пищи. Абсолютная биодоступность гатифлоксацина составляет 96%, максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 1-2 ч после приема внутрь. Пероральный и внутривенный пути введения гатифлоксацина считаются взаимозаменяемыми, поскольку фармакокинетика препарата через 1 ч после внутривенного введения соответствует таковой после приема препарата внутрь в той же дозе. Гатифлоксацин хорошо распределяется в тканях организма, что обеспечивает создание более высоких концентраций в большинстве тканей и органов по сравнению с таковой в сыворотке крови. Препарат выводится преимущественно почками в неизменном виде (более 70% в течение 48 ч после перорального и внутривенного применения).

Одним из препаратов гатифлоксацина, представленных на фармацевтическом рынке Украины, является Гатилин (таблетки по 200 мг и 400 мг) компании «Ананта Медикар».

Целью работы являлась оценка терапевтической эффективности и переносимости ФХ Гатилина в лечении неосложненных и осложненных форм уреоплазменной и микоплазменной инфекции.

Материалы и методы

В исследование были включены 50 пациентов (25 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 21 до 41 года с длительностью заболевания от 2 мес до ≥ 2 лет, находившихся на стационарном лечении в отделении ИППП ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины». Из них микоплазменную инфекцию выявили у 20 человек (9 мужчин и 11 женщин), уреоплазменную — у 20 человек (11 мужчин и 9 женщин), смешанную уреоплазменно-микоплазменную инфекцию — у 10 человек (5 мужчин и 5 женщин).

Материалом для лабораторного изучения служили мазки отделяемого из влагалища, цервикального канала, уретры, предстательной железы.

Диагностику инфекции проводили методом иммуноферментного анализа на наличие *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*; определение методом полимеразной цепной реакции ДНК возбудителей *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*. Степень выраженности признаков оценивалась в баллах (0-3).

Пациентам назначали таблетки Гатилина 1 р/сут (при клиренсе креатинина более 40 мл/мин) независимо от приема пищи:

- с массой тела менее 50 кг — 200 мг/сут;
- с массой тела 50-80 кг — 400 мг/сут;
- более 80 кг — 600 мг/сут.

Курс лечения составлял 10 дней.

В ходе клинических исследований пациенты наряду с испытуемым препаратом получали противогрибковый препарат флуконазол в дозе 150 мг 1 раз в 5 дней, гепатопротекторы и пробиотики. Оценка эффективности исследования проводилась по следующей шкале:

- высокая эффективность (3 балла) — полная клиническая ремиссия;
- умеренная эффективность (2 балла) — уменьшение клинических проявлений на 50-75%;
- низкая эффективность (1 балл) — уменьшение клинических проявлений <50%.
- отсутствие эффективности (0 баллов) — отсутствие изменений изучаемых показателей.

Результаты и обсуждение

Пациенты предъявляли жалобы на жжение, зуд, дискомфорт и выделения из наружных половых органов, учащенное мочеиспускание, боли внизу живота. У женщин преобладали проявления уретрита, вагинита, эндоцервицита и сальпингоофорита, у мужчин — уретрита и простатита. В редких случаях наблюдались эпидидимит и везикулит.

Среди мужчин на 2-м визите (через 5 дней от начала терапии) уменьшились проявления уретрита у 7 (28%); на 3-м визите (через 10 дней от начала терапии) — проявления уретрита и баланита у 10 (40%) пациентов, простатита — у 10 (40%) пациентов; после 4-го визита наблюдалась положительная динамика у 23 (92%) пациентов и только у 2 (8%) сохранялись проявления простатита.

У женщин на 2-м визите снизилась выраженность симптомов уретрита в 7 (28%) случаях, вагинита — у 15 (60%); на 3-м визите уменьшились проявления цервицита у 8 (32%) участниц, сальпингоофорита — у 12 (48%); к 4-му визиту основная патология отсутствовала у 22 (88%) женщин

и только у 3 (12%) пациенток сохранялись проявления сальпингоофорита (табл.).

Таблица. Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне приема препарата Гатилин

Симптом	Исходно		Через 5 дней		Через 10 дней		Через 1 мес	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Наличие выделений из наружных половых органов	48	96	18	36	10	20	4	8
Субъективные ощущения (зуд, жжение)	27	54	17	34	12	24	4	8
Гиперемия губок уретры	21	42	14	28	8	16	2	4
Нарушение мочеиспускания	18	36	11	22	8	16	2	4
Боль внизу живота	27	54	19	38	12	24	5	10

Большинство пациентов отмечали уменьшение жжения, гиперемии губок уретры и количества выделений уже к концу 1-й недели лечения, при этом через 5 дней терапии количество выделений уменьшилось на 62,5%, выраженность боли внизу живота — на 29,6%; через 10 дней — на 79,2 и 55,6% соответственно. К 3-му визиту отмечалось достоверное уменьшение суммарных субъективных признаков на 48,2%, суммарных объективных — на 57,2% по сравнению с 1-2-м визитом.

У подавляющего большинства пациентов с уреоплазменной и микоплазменной инфекциями выявлена высокая терапевтическая эффективность препарата Гатилин ($2,5 \pm 0,3$ балла), при этом было отмечено уменьшение суммарных субъективных проявлений на 85,2%, объективных — на 88,9%. Микробиологическая эффективность подтверждена у 45 (90%) больных; у 2 пациентов (4%) при лабораторном исследовании в анализах выделений были обнаружены микоплазмы и у 3 (6%) — уреоплазменная инфекция. Данным пациентам был рекомендован дополнительный курс лечения.

При сравнительной оценке динамики результатов клинико-лабораторного обследования больных отмечалась выраженная тенденция к снижению скорости оседания эритроцитов с $18,6 \pm 4,4$ до $9,8 \pm 2,7$ мм/ч.

Переносимость препарата оценивалась в течение всего периода лечения на основании субъективных показателей и объективных данных, полученных в процессе лечения, а также динамики лабораторных показателей и была определена как хорошая.

Никто из пациентов во время лечения не предъявлял жалоб на изменение общего состояния; случаев колебаний артериального давления и частоты сердечных сокращений не отмечалось.

В 10% случаев (5 пациентов) наблюдались незначительно выраженные диспепсические явления в виде тяжести в желудке, тошноты, диареи, не требующие отмены препарата.

Имелась тенденция к увеличению уровня аспаратаминотрансферазы с $0,400 \pm 0,027$ до $0,459 \pm 0,037$ ммоль/лхч⁻¹ и аланинаминотрансферазы с $0,409 \pm 0,039$ до $0,440 \pm 0,040$ ммоль/лхч⁻¹, однако данные изменения были недостоверными, а показатели не превышали уровня референтных значений. В остальных биохимических исследованиях параметрах выраженных отличий до и после лечения не отмечалось.

Выводы

Установлена выраженная терапевтическая эффективность и хорошая переносимость препарата Гатилин («Ананта Медикар»). Полученные результаты позволяют рекомендовать Гатилин к применению в комплексном лечении пациентов с урогенитальной уреоплазменной и микоплазменной инфекциями.

Список литературы находится в редакции.

