

Грандазол®: рациональная этиотропная антибиотикотерапия в акушерской практике

17-18 ноября 2016 года в г. Киеве в рамках Европейского дня рационального использования антибиотиков состоялась Международная научно-практическая конференция «Инфекционный контроль и антимикробная резистентность», в ходе которой обсуждались пути решения актуальных проблем инфекционного контроля и антимикробной резистентности, а также вопросы, связанные с реализацией Соглашения об ассоциации Украина – ЕС и подготовкой Стратегического плана действий Украины по антимикробной резистентности в медицине.

В рамках мероприятия было рассмотрено множество актуальных тем, касающихся современной антибиотикотерапии. Наше внимание привлек доклад **главного специалиста Городского управления здравоохранения г. Киева по вопросам акушерской реанимации, заведующего курсом акушерской анестезиологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Руслана Афанасьевича Ткаченко**, посвященный рациональной антибактериальной терапии в практике акушера-гинеколога.

— Вопрос рациональной антибактериальной терапии в акушерской практике в течение уже многих десятилетий не теряет своей актуальности. Если еще до первой половины XX века — в период до пенициллиновой эры — эта проблема касалась создания препаратов, которые могли бы защитить человеческий организм от жизнеугрожающего влияния агрессивных микроорганизмов, то сегодня вопрос открылся нам с другой стороны. Бактерии «научились» противостоять действию этих веществ, в связи с чем появился новый термин — «антибиотикорезистентность». Возникшая ситуация послужила стимулом для активизации исследований в сфере антибиотикорезистентности штаммов микроорганизмов.

Акушерство является разделом медицины, где от врача зависит жизнь сразу двух пациентов — матери и ребенка. Двойная ответственность обязывает медицинского работника выполнять все манипуляции предельно осторожно, а лечебную тактику обдумывать более тщательно. Однако знаний врача далеко не всегда было достаточно для спасения жизни пациентки. До открытия Александром Флемингом пенициллина в 1929 г. во всем мире была распространена родильная горячка, или родильная лихорадка (собирательный термин, обозначающий заболевания инфекционного генеза, при которых заражение происходило во время родов). Первые упоминания об этом осложнении встречаются еще в работах Гиппократов. Из-за несоблюдения акушерами элементарных правил асептики и антисептики от инфекционных заболеваний умирало большое количество женщин. Только после 1880-х годов, когда начали широко использоваться антисептические средства, частота родильной горячки значительно уменьшилась, но регистрировались случаи развития гнойных послеродовых осложнений: кольпита, эндометрита, параметрита, периметрита и в конечном итоге — сепсиса.

Отойдём от исторических данных и проанализируем современную ситуацию. Материнская смертность в мире остается на очень высоком уровне. И даже при наличии антибиотиков и современной аппаратуры не удалось выполнить задачу Всемирной организации

здравоохранения (ВОЗ) — снизить уровень материнской смертности к 2000 г. в два раза (относительно показателя 1970 г. — 500 тыс. случаев). Даже в 2010 г. материнская смертность составила 287 тыс. случаев, что гораздо выше предполагаемого уровня.

Ситуация в Украине складывается не лучшим образом. Согласно данным ГУ «Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины», в 2014 г. частота материнской смертности увеличилась до 14 случаев на 100 тыс. населения по сравнению с 11,5 — в 2013 г. В ходе оперативного мониторинга отмечена отрицательная динамика этого показателя, который в 2015 г. составил уже 16,53 случая на 100 тыс. населения. Относительно структуры причин материнской смертности в последнее десятилетие картина несколько изменилась. Если септические осложнения в 2014 г. занимали третье место после экстрагенитальной патологии и кровотечений, то сегодня они находятся на второй позиции. По данным ВОЗ, в мире регистрируются около 6 млн 900 тыс. случаев развития сепсиса у матерей в год. Летальность в акушерской практике вследствие тяжелого сепсиса составляет 7-17%, по причине септического шока — 28-33%.

Динамика материнской смертности вследствие возникновения гнойных осложнений основательно изучалась в США. Результаты исследования шокируют: из 2758 родов в 30,8% случаев зарегистрировано развитие тяжелого сепсиса, в 3,2% — летальный исход. Если за период 1998-2000 гг. частота сепсиса составляла 6,5 случая на 100 тыс. родов, то в 2007-2008 гг. — 13,8 на 100 тыс. Наиболее распространенными акушерскими инфекциями являются (D.S. Yoko et al., 2001):

- инфекции мочевых путей;
- внутриамниотическая инфекция;
- послеродовый эндометрит;
- послеоперационные раневые инфекции, связанные с эндогенной флорой желудочно-кишечного тракта, влажной или кожи.

В новом тысячелетии наблюдается рост устойчивости бактерий к имеющимся в арсенале врачей антибиотикам, в том числе и в акушерской практике.

Бактериальные инфекции преимущественно имеют полимикробную этиологию и представляют собой смешанные аэробно-анаэробные штаммы. Наиболее часто встречаются: грамположительные кокки (стрептококки, энтерококки и стафилококки), грамотрицательные аэробы (*Escherichia coli*), грамотрицательные анаэробы (*Bacteroides bivius*), анаэробные кокки (*Peptococcus* и *Peptostreptococcus*), а также наиболее распространенный изолят из хирургического локуса — *Ureaplasma urealyticum* и из локуса инфекций кожи и мягких тканей — *Staphylococcus spp.*, *Enterococci spp.* (W. Dale et al., 2013).

Возбудители инфекционных заболеваний в акушерстве имеют свои особенности: стрептококк и кишечная палочка к 2013 г. у беременных стали менее чувствительными ко многим используемым противомикробным препаратам, а стрептококки — к клиндамицину и эритромицину (до 49,51%). Клиническая практика также демонстрирует, что в последнее время значительно уменьшилась чувствительность кишечной палочки к цефалоспорином и фторхинолонам.

В то же время *Staphylococcus aureus*, в зависимости от штамма, также нечувствителен ко многим широко применяемым антибактериальным препаратам:

- штамм метициллин-чувствительный (MSSA) — пенициллин-резистентный, что связано с выработкой фермента пенициллиназы;
- штамм метициллин-резистентный (MRSA) — устойчивый к полусинтетическим пенициллинам, в том числе к метициллину, цефалоспорином, карбапенемам;
- гликопептид-резистентные (GISA) и ванкомицин-резистентные штаммы (VRSA) — гетерорезистентные к ванкомицину.

Очень важно учитывать эти данные при проведении эмпирической антибактериальной терапии. В США были выполнены исследования с целью изучения носительства MRSA у беременных. Среди 5732 матерей, родивших 5804 детей, у 14,5% был выделен *S. aureus*, из них у 24,3% — штамм MRSA.

К сожалению, в настоящее время в Украине в 50% случаев антибактериальные средства назначают необоснованно. В результате в XXI веке — в эру антибиотиков — инфекционные заболевания являются причиной большого количества летальных исходов. Резистентные микроорганизмы распространяются значительно быстрее, чем ученые успевают синтезировать новые эффективные антибиотики.

Что же можно порекомендовать врачу в экстремальной ситуации, когда важна каждая минута? Рациональный подход к назначению антибиотикотерапии предполагает максимально раннее начало интенсивного эмпирического лечения антибиотиками широкого спектра действия. Мониторинг эффективности терапии необходимо проводить ежедневно в течение 3-5 сут. Своевременность назначения этиотропного лечения у пациенток с сепсисом, перитонитом, менингитом или другими тяжелыми септическими заболеваниями достоверно снижает риск летального исхода.

В комплекс эмпирической терапии можно включать гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин), эффективные при MRSA-инфекции, однако их применение ограничено. Использование данных препаратов ассоциируется с высокой нефротоксичностью, поскольку они аккумулируются в просимильных каналах



Р.А. Ткаченко

почек и приводят к некрозу клеток (в 42,7% случаев). Ванкомицин выпускается только в форме раствора для парентерального введения, что значительно снижает удобство его применения.

Линезолид — антимикробный препарат класса оксазолидинонов, зарекомендовавший себя как более эффективный в сравнении с ванкомицином в отношении штаммов MRSA и MSSA (на 33-39%). В Украине линезолид представлен препаратом Линелид® (ТОВ «Юрия-Фарм»), который широко используют для эмпирической антибиотикотерапии госпитальных инфекций (пневмонии, инфекции кожи и мягких тканей, включая диабетическую стопу и остеомиелит, бактериемии) и целенаправленно — для лечения заболеваний, вызванных *S. aureus* (включая MRSA), энтерококками, в том числе *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*, проявляющими устойчивость к ванкомицину.

Преимущества лекарственного средства Линелид® по сравнению с ванкомицином:

- эффективность с целью элиминации метициллин-резистентных штаммов *S. aureus*;
- более низкие показатели смертности и более успешная эрадикация возбудителей у больных с бактериемией при эмпирической терапии;
- редкие случаи резистентности (только у энтерококков).

Для лечения тяжелых заболеваний, вызванных грамотрицательными микроорганизмами (легочная и внутрибрюшная инфекция, сепсис), в качестве этиотропной терапии применяют меропенем, имипенем, цефепим. Однако следует учитывать, что у бактерий, образующих биопленки, чувствительность к этим лекарственным средствам значительно ниже. Инновационным препаратом данного класса является дорипенем, который оказался более эффективным по сравнению со своими предшественниками.

В таких случаях наиболее целесообразным считается применение фторхинолона в сочетании с метронидазолом. На эффективность данной комбинации при лечении тяжелых заболеваний инфекционного генеза в стационарной терапии указывается в большинстве известных рекомендаций: UK National Guideline for the PID Management (Великобритания, 2003, 2009), CDC PID Management Guide (США, 2010), Российских национальных рекомендаций по диагностике воспалительных заболеваний органов малого таза (2011) и European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease (2012).

Среди комбинированных лекарственных средств на фармацевтическом рынке особого внимания заслуживает

отечественный препарат Грандазол® производства ТОВ «Юрія-Фарм», в состав которого входят 5 мг орнидазола и 2,5 мг левофлоксацина гемигидрата.

Левофлоксацина гемигидрат – синтетическое антибактериальное средство группы фторхинолонов III поколения. Фармакологическое действие связано с ингибированием фермента ДНК-гиразы (топоизомеразы II и IV), что приводит к нарушению сшивания нити ДНК и делению клеток, а в дальнейшем – к гибели самой бактерии. Левофлоксацин – вещество быстрого действия, его биодоступность составляет 100%, а максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1 ч после применения. Кроме того, он обладает широким спектром действия: на грамположительные, грамотрицательные, неферментирующие, анаэробные бактерии, а также атипичные микроорганизмы, такие как *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Ureaplasma spp.*

Орнидазол – антимикробное и антипротозойное средство, действие которого подобно таковому метронидазола и других 5-нитроимидазолов (за счет проникновения препарата в микробную клетку происходит дегидратация ДНК, нарушаются процессы репликации и транскрипции). Орнидазол эффективен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а также некоторых анаэробных бактерий, таких как *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* и *Clostridium spp.*, *Fusobacterium*, и анаэробных кокков. Оказывает антипротозойное действие в отношении *Balantidium coli*, *Blastocystis hominis*, *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas foetus*, *Giardia intestinalis* и *Entamoeba histolytica*. Особенностью орнидазола является то, что к нему достаточно редко развивается резистентность (П.Д. Фомин, 2012). Еще одно преимущество орнидазола – высокий показатель биодоступности (90%) и достижения максимальной концентрации в плазме крови (в течение 3 ч).

Комбинация указанных действующих веществ перекрывает практически весь спектр патогенных для человека микроорганизмов, что подтверждает оптимальность выбора препарата Грандазол® в качестве средства первой линии при проведении рациональной эмпирической антибиотикотерапии в условиях дефицита времени для ожидания результатов бактериального посева.

Эффективность применения комбинированного средства Грандазол® в сравнении с раздельным введением действующих веществ (орнидазола и левофлоксацина) с целью профилактики гнойно-септических осложнений после перенесенных абдоминальных хирургических вмешательств была изучена в клиническом исследовании А.И. Пойды, И.А. Яремчука, Н.Д. Кучера, В.А. Дубовой (2016).

Пациентов отбирали путем прямой слепой рандомизации. В исследовании приняли участие 122 больных, которые были разделены на две группы. Каждая из групп состояла из основной и контрольной подгрупп; последней назначали левофлоксацин и орнидазол раздельно в эквивалентной дозировке. Пациенты первой основной подгруппы получали в качестве антибактериальной терапии раствор Грандазол® 1 раз в сутки на протяжении 3-7 дней (в зависимости от тяжести патологии). Во второй основной

подгруппе также назначали Грандазол®, но с дополнительным введением левофлоксацина (для достижения суточной дозы препарата) в течение 5-7 дней. Клинический эффект оценивали по критериям стабилизации лабораторных показателей, общего состояния больных и послеоперационной раны, частоте развития гнойно-септических осложнений.

В первой основной подгруппе положительный клинический эффект в виде очищения послеоперационной раны от гнойного содержимого, исчезновения симптомов интоксикации, нормализации температуры тела и лабораторных показателей в течение первых 3 суток отмечен в 28 (90,3%) случаях, в первой

контрольной группе – в 28 (87,5%). Во второй группе эти показатели были ниже: в основной подгруппе положительная динамика достигнута у 23 (76,7%), в контрольной – у 21 (72,4%) пациента.

Полученные данные позволяют утверждать, что одновременное введение левофлоксацина и орнидазола в составе комбинированного раствора для инфузий Грандазол® является более рациональным, чем их раздельное применение. Благодаря выбору такой схемы терапии появляется возможность не только произвести элиминацию возбудителя, но и минимизировать риск развития аллергических реакций и побочных

эффектов, особенно со стороны печени и почек, что достигается путем снижения суточной дозы препарата.

Таким образом, в случае возникновения бактериально-ассоциированной патологии необходимо действовать быстро и четко, чтобы избежать неблагоприятных последствий. Комбинированный препарат Грандазол® целесообразно использовать в качестве стартовой антимикробной терапии, поскольку широкий спектр его действия обеспечивает высокую антибактериальную эффективность, что подтверждается результатами клинических исследований.

Подготовила **Илона Цюпа**



Мистецтво ефективних антибіотиків

Левофлоксацин — 500 мг
Орнідазол — 1000 мг



• Найширший спектр дії

• 1 введення на добу

• Універсальний для лікування і профілактики

• Ефективний при мікст-інфекції в якості монотерапії

• Вирішує «проблему вибору» при емпіричному призначенні АБ терапії

ЮРІЯ-ФАРМ

Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: +38 (044) 275-92-42
e-mail: uf@uf.ua

UA/13224/01/01 від 02.09.2013

