

Место азитромицина в профилактике и лечении воспалительных заболеваний органов малого таза

Н.В. Стуров

Кафедра общей и клинической фармакологии
РУДН, Москва

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) относятся к числу наиболее распространённых патологий в гинекологии. Этим термином объединяют восходящие инфекции, поражающие верхние отделы репродуктивных путей у женщин (эндометрит, сальпингит, tuboовариальный абсцесс и их комбинации) [1, 2]. Обычно ВЗОМТ является продолжением развития инфекционного процесса, начальной локализацией которого является влагалище и/или шейка матки. Важно отметить, что в большинстве случаев при ВЗОМТ присутствует патологическое изменение маточных труб, которое в отсутствии лечения приводит к их стойкой дисфункции [3]. Чаще инфекция передаётся половым путём или развивается после инвазивных вмешательств (аборт, гистеросальпингография/скопия). Процесс может распространиться за пределы внутренних половых органов и привести к развитию пельвиоперитонита, генерализованного перитонита, абсцедированию в различных участках брюшной полости. Значительно реже причиной ВЗОМТ становится проникновение инфекции с первичной локализацией в стенке прилегающих участков кишки (аппендицит, дивертикулит) или гематогенная диссеминация (например, при туберкулёзе) [4].

Основными возбудителями ВЗОМТ являются микроорганизмы, передаваемые половым путём, – *Chlamidia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*. Анаэробные и аэробные патогены, являющиеся частью микрофлоры влагалища (*Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* и др.), выделяя обычно при инфекционном процессе, вызванном диагностическим и/или хирургическим вмешательством [5]. Возможными возбудителями считаются *Mycoplasma hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*. Зачастую при бактериологическом исследовании больных с ВЗОМТ регистрируют смешанную инфекцию.

ВЗОМТ чаще развиваются у сексуально активных женщин молодого возраста, имеющих нескольких половых партнёров или быстро их меняющих, не использующих барьерные методы контрацепции. Риск развития ВЗОМТ так же высок у девочек-подростков (из-за высокой чувствительности переходного эпителия шейки матки) [6] и при проведении инвазивных процедур (раздельное диагностическое выскабливание, аборт) [7]. При использовании внутриматочных спиралей ВЗОМТ может развиваться в течение первых нескольких недель после их установки, однако вероятность подобного осложнения

незначительная и не ассоциируется с увеличением частоты трубного бесплодия [8]. У женщин, принимающих оральные контрацептивы, опасность развития ВЗОМТ считается меньшей, несмотря на повышенный риск инфицирования *C. trachomatis*. Вероятно, прогестины оказывают протективный эффект в отношении гонококковой инфекции [9]. Мощным предрасполагающим фактором, способствующим воспалению урогенитального тракта, является бактериальный вагиноз [10].

Установить этиологию ВЗОМТ у конкретной больной проблематично из-за трудности забора проб, необходимости использования для идентификации некоторых микробов специальных микробиологических методов, высокой частоты микстинфекции. Эпидемиологические исследования прошлых лет, проведённые в США, показали, что *N. gonorrhoeae* является причиной ВЗОМТ, по крайней мере, в 55 % случаев, а *C. trachomatis* – в 22 % [11, 12]. В последние годы частота регистрации гонореи в развитых странах заметно уменьшилась, при этом повысилась роль хламидийной инфекции в воспалении внутренних половых органов (14–65 % по данным разных источников): урогенитальный хламидиоз вышел на первое место среди всех заболеваний, передающихся половым путём. Истинная частота урогенитального хламидиоза, по разным оценкам, может в 6–8 раз превышать число официально зарегистрированных случаев, что связано с тем, что у 75–80 % инфицированных женщин процесс значительное время протекает бессимптомно [13]. Следует отметить, что отрицательные результаты эндоцервикального скрининга не исключают возможность инфицирования *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* верхних отделов репродуктивного тракта.

Диагностика ВЗОМТ бывает затруднительна, поскольку клиническая картина может оказаться стёртой, а имеющаяся симптоматика – носить неспецифический характер вплоть до развития серьёзных осложнений. Так, известно, что *C. trachomatis* выявляется у 57 % женщин, страдающих бесплодием, и у 87 % – невынашиванием беременности. По данным исследования, проведённого в Швеции, при наличии ВЗОМТ в анамнезе риск внематочной беременности увеличивается в 6 раз (при наличии двух эпизодов – в 17 раз), а трубного бесплодия – в 14 раз [14]. По данным когортного исследования, продолжавшегося 11 лет, наличие ВЗОМТ ассоциируется с увеличением частоты эндометриоза (в 6 раз), внематочной беременности (в 10 раз), хронического болевого синдрома, необходимости гистерэктомии [15]. Бесплодие после одного острого эпизода ВЗОМТ наблюдается примерно в 10 % случаев [1], а повторные его эпизоды ассоциируются с 4–6-кратным повышением риска необратимого повреждения труб [16]. Инфицирование новорождённых от матерей с хламидийной инфекцией достигает 60–70 % с развитием в течение первых двух недель жизни конъюнктивита и на 1–3 месяце – пневмонии [17].

К основным симптомам ВЗОМТ относятся: тупая и резкая боль, нарушение менструального цикла с длительными и обильными выделениями, дизурия, бели, лихорадка, тошнота/рвота, иногда боли в правом подреберье (в случае развития перигепатита). Показано, что наиболее надёжными признаками инфекции верхних отделов репродуктивного тракта при наличии болей в нижней части живота является повышение СОЭ, лихорадка и болезненность при пальпации придатков ($p < 0,0001$). Приведённые симптомы позволяют верифицировать ВЗОМТ у 65 % пациентов [18]. При отсутствии данных симптомов диагностика ВЗОМТ значительно осложняется.

Высокая вероятность развития ВЗОМТ на фоне урогенитального хламидиоза, гонореи и потенциальный риск серьёзных осложнений для организма матери и ребёнка говорят о необходимости активного выявления и лечения больных женщин и их половых партнёров. С целью профилактики отдаленных последствий ВЗОМТ терапию следует начинать как можно раньше. Значительная часть больных ВЗОМТ (более 60 %) могут получать лечение амбулаторно [1].

Очевидно, что спектр активности антибактериальных средств и их комбинаций, назначаемых для лечения ВЗОМТ, должен охватывать большинство вероятных возбудителей. В соответствии с эпидемиологическими данными, эти препараты в первую очередь должны оказывать выраженное действие на *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*. Особое внимание уделяется профилактике развития тяжёлого воспаления верхних отделов генитального тракта женщины с целью предотвращения угрозы возникновения изменений, препятствующих осуществлению репродуктивной функции.

В настоящее время азитромицин (Сумамед) рассматривают в качестве базисного препарата для терапии урогенитального хламидиоза и он является эффективным средством профилактики ВЗОМТ. Препарат высокоактивен в отношении стрептококков (группы С, F и G, кроме эритромициноустойчивых штаммов), *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, пептострептококков, микоплазм, уреплазм, *T. pallidum* [19]. Подобно другим макролидам, азитромицин обладает иммуностимулирующими свойствами. В частности, препарат повышает активность фагоцитов и усиливает их дегрануляцию, ускоряет кооперацию Т-лимфоцитов, что оказывает дополнительный положительный эффект при лечении инфекций половых органов [20].

Азитромицин быстро всасывается при приёме внутрь, биодоступность составляет 37 %, пресистемная элиминация осуществляется за счёт «первого прохождения» через печень. Максимальная концентрация в сыворотке крови после приёма внутрь достигается через 2–3 ч. Препарат кислотоустойчив и высоко липофилен. Связь с белками плазмы находится в обратной зависимости от концентрации и колеблется в пределах 7–50 %. Количество препарата в клетках и тканях в 10–50 раз выше, чем в крови, объём распределения составляет 31,1 л/кг. Азитромицин легко преодолевает гистогематические барьеры, а также хорошо проникает

в ткань матки, плаценты и другие органы урогенитальной области, особенно хорошо накапливаясь в кислой среде (в т. ч. в лизосомах, что особенно важно для элиминации возбудителей с внутриклеточной локализацией), а также в гранулоцитах, моноцитах, макрофагах, фибробластах [21]. Содержание азитромицина в очагах инфекции выше на 24–34 %, чем в здоровых тканях и коррелирует с выраженностью воспалительного отёка. Период полувыведения составляет 68 ч. В очаге воспаления препарат сохраняется в терапевтических концентрациях в течение 5–7 дней после приёма последней дозы. Азитромицин частично метаболизируется в печени путем деметилирования, не взаимодействуя с системой цитохрома Р-450, однако 50 % выводится с желчью в неизменном виде. Часть препарата (6 %) элиминируется почками [22, 23].

Азитромицин обладает благоприятным спектром переносимости, сравнимым с плацебо. Чаще других при его применении наблюдаются нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Они обычно легко выражены и не требуют отмены препарата. Существенно реже встречаются нежелательные явления, требующие отмены азитромицина: сыпь, боли в животе, упорная диарея, тошнота и рвота, лабораторные признаки цитолиза и холестаза [23]. Особенностью аллергических реакций является высокая вероятность их рецидивирования, что требует 3–4-недельного наблюдения за больным. Макролиды, в т. ч. азитромицин, могут способствовать изменению биоценоза кишечника. Клиническое значение это приобретает в очень редких случаях при развитии псевдомембранозного колита, вагинального или орального кандидоза [24]. Непереносимость макролидов может наблюдаться при их назначении в высоких дозах. Абсолютными противопоказаниями к применению служат только гиперчувствительность немедленного типа, тяжёлая печёночная и почечная недостаточность и период лактации [23].

Именно эти особенности, наряду с выраженной антимикробной активностью, стали причиной высокой приверженности больных к терапии азитромицином, что повысило эффективность амбулаторного лечения инфекций урогенитального тракта, чувствительных к препарату. Доксциклин, считавшийся ранее единственным средством выбора при урогенитальном хламидиозе, из-за существенных недостатков (рост числа устойчивых штаммов, пло-

Информация о препарате

СУМАМЕД (ПЛИВА Хрватска д.о.о.)

Азитромицин

Таблетки п.о. 125 мг, 500 мг

Капсулы 250 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антибиотики – макролиды и азалиды.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов, вызванные чувствительными возбудителями: фарингит, тонзиллит, ларингит, синусит, средний отит; скарлатина; инфекции нижних отделов дыхательных путей: пневмония (в т. ч. атипичная, обострение хронической), бронхит; инфекции кожи и мягких тканей: рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы; инфекции мочевыводящих путей: гонорейный и негонорейный уретрит, цервицит; болезнь Лайма (начальная стадия – *erythema migrans*), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori* (в составе комбинированной терапии).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, за 1 ч до или через 2 ч после еды 1 раз в сутки. Взрослым при инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей – 0,5 г/сут за 1 приём в течение 3 дней (курсовая доза – 1,5 г). При инфекциях кожи и

мягких тканей – 1 г/сут в первый день за 1 приём, далее по 0,5 г/сут ежедневно со 2 по 5 день (курсовая доза – 3 г). При острых инфекциях мочеполовых органов (неосложнённый уретрит или цервицит) – однократно 1 г. При болезни Лайма (боррелиоз) для лечения I стадии (*erythema migrans*) – 1 г в первый день и 0,5 г ежедневно со 2 по 5 день (курсовая доза – 3 г). При язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, – 1 г/сут в течение 3 дней в составе комбинированной антихеликобактерной терапии. Детям назначают из расчета 10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней или в первый день – 10 мг/кг, затем 4 дня – по 5–10 мг/кг/сут в течение 3 дней (курсовая доза – 30 мг/кг). При лечении *erythema migrans* у детей доза – 20 мг/кг в первый день и по 10 мг/кг со 2 по 5 день. При лечении пневмонии – в/в, 0,5 г один раз в сутки, в течение не менее 2 дней, в последующем – внутрь, по 2 капсулы (по 0,25 г); курс – 7–10 дней. При инфекциях малого таза – в/в, 0,5 г однократно, в последующем – внутрь, по 2 капсулы (по 0,25 г); курс – 7 дней.

Разделы: Противопоказания, Побочные действия, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Сумамед®
азитромицин

— ПРИЗНАННЫЙ СТАНДАРТ
ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ

**СТУПЕНЧАТАЯ ТЕРАПИЯ —
СОВРЕМЕННАЯ
ТЕХНОЛОГИЯ
ЛЕЧЕНИЯ**



ОПЫТ, КОТОРОМУ МОЖНО ДОВЕРЯТЬ

**ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЯХ И
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА**

Представительство компании «Плива Хрватска д.о.о.»
Россия, 117418 Москва, Новочеремушкинская ул., 61
Тел.: (495) 937-23-20; факс: (495) 937-23-21; www.pliva.ru; e-mail: moscow@pliva.ru
Регистрационное удостоверение П № 015662/01 от 17.02.2006



PLIVA

Компания в составе Барр Групп

хая переносимость терапии и невозможность назначения многим категориям больных женщин, в т. ч. беременным и кормящим грудью) в настоящее время назначается значительно реже.

В соответствии с рекомендациями Centers for Disease Control and Prevention, рекомендуются два режима элиминации возбудителя при неосложнённом урогенитальном хламидиозе: азитромицин в дозе 1000 мг однократно или доксициклин в дозе 100 мг дважды в день в течение 7 дней [25]. В нашей стране азитромицин успешно используется для лечения осложнённого хламидиоза в дозе 1000 мг в 1, 7 и 14-й день лечения [26].

Азитромицину рекомендуют отдавать предпочтение перед доксициклином у пациентов, которые испытывают трудности с соблюдением режима лечения, прежде всего у подростков.

Согласно данным сравнительных испытаний, азитромицин в дозе 1000 мг однократно при хламидийном цервиците и уретрите эквивалентен по эффективности доксициклину, назначенному по стандартной схеме [27]. Мета-анализ рандомизированных исследований подтвердил равнозначность приведенных схем терапии неосложнённого урогенитального хламидиоза, однако не выявил преимуществ азитромицина в плане переносимости [28]. В целом, эффективность азитромицина при данной патологии достигает 97 % [28].

До последнего времени не описано клинически значимого количества случаев резистентности *C. trachomatis* к азитромицину [29]. Механизм развития устойчивости может быть генетически обусловлен метилированием рибосом бактерий, что препятствует их связыванию с молекулой азитромицина. При этом возможно появление перекрёстной устойчивости к другим макролидам.

К недостаткам терапии азитромицином обычно относят её относительно высокую стоимость. Однако согласно результатам фармакоэкономических исследований, более высокие затраты при использовании азитромицина по сравнению с доксициклином компенсируются снижением расходов, связанных с лечением таких последствий ВЗОМТ, как экстрагенитальная беременность и бесплодие. Применение азитромицина у женщин с бессимптомным течением хламидиоза, но с положительными результатами микробиологических тестов, позволяло сэкономить в 4 раза больше средств по сравнению со стоимостью лечения [30].

Имеются исследования, демонстрирующие возможность применения азитромицина (внутрь или внутривенно) при остром воспалении органов малого таза [31]. Так, терапия азитромицином 500 мг однократно внутривенно в течение 1–2 дней с последующим переходом на приём 250 мг препарата однократно внутрь общей продолжительностью курса 7 дней, с возможным добавлением метронидазола, оказалась сравнимой по степени эрадикации *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. hominis* и анаэробов с традиционными схемами (метронидазол + доксициклин + цефокситин + пробеницид, доксициклин + амоксициллин/клавуланат) [32].

Перспективными направлениями являются дальнейшее изучение возможностей применения азитромицина (Сумамеда) с целью профилактики и лечения ВЗОМТ и широкое внедрение парентеральной формы азитромицина, которая обеспечивает быстрое достижение высокой концентрации препарата в системном кровотоке в начале лечения, с дальнейшим переходом на пероральный приём.

Литература

1. Eschenbach D.A. Acute pelvic inflammatory disease // Urol Clin North Am. 1984; Feb: 11: 1: 65–81.
2. Soper D.E. Pelvic inflammatory disease // Infect Dis Clin North Am 1994; Dec: 8: 4: 821–840.
3. Ooi C., Dayan L. Pelvic inflammatory disease // Aust Fam Physician 2003; May: 32: 5: 305–309.
4. Barrett S., Taylor C. A review on pelvic inflammatory disease // Int J STD AIDS 2005; Nov: 16: 11: 715–720: quiz 721.
5. Saini S., Gupta N., Aparna et al. Role of anaerobes in acute pelvic inflammatory disease // Indian J Med Microbiol 2003; Jul-Sep: 21: 3: 189–192.
6. Igra V. Pelvic inflammatory disease in adolescents // AIDS Patient Care STDS 1998; Feb: 12: 2: 109–124.
7. Dayan L. Pelvic inflammatory disease // Aust Fam Physician 2006; Nov: 35: 11: 858–862.
8. Ross J. An update on pelvic inflammatory disease // Clin Evid 2003; Dec: 10: 1871–1877.
9. Patel D.R. Management of pelvic inflammatory disease in adolescents // Indian J Pediatr 2004; 71: 845–847.
10. Sweet R.L. Role of bacterial vaginosis in pelvic inflammatory disease // Clin Infect Dis 1995; Jun: 20: Suppl 2: S271–S275.
11. Jossens M.O., Schachter J., Sweet R.L. Risk factors associated with pelvic inflammatory disease of differing microbial etiologies // Obstet Gynecol 1994; Jun: 83: 6: 989–997.
12. Zondervan K., Barlow D.H. Epidemiology of chronic pelvic pain // Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000; Jun: 14: 3: 403–414.
13. Simms I., Stephenson J.M., Mallinson H. et al. Risk factors associated with pelvic inflammatory disease // Sex Transm Infect 2006; Dec: 82: 6: 452–457.
14. Westrom L.V. Sexually transmitted diseases and infertility // Sex Transm Dis 1994; Mar-Apr: 21: 2: Suppl: S32–S37.
15. Buchan H., Vessey M., Goldacre M., Fairweather J. Morbidity following pelvic inflammatory disease // Br J Obstet Gynaecol 1993; Jun: 100: 6: 558–562.
16. Hillis S.D., Owens L.M., Marchbanks P.A., Amsterdam L.F., MacKenzie W.R. Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease // Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 103–107.
17. Kovass L., Nagy E., Berdik I. et al. The frequency and role of Chlamydia trachomatis infection in premature labor // Int J Gynecol Obstet 1998; 62: 47–54.
18. Simms I., Warburton F., Westrom L. Diagnosis of pelvic inflammatory disease: time for a rethink // Sex Transm Infect 2003; Dec: 79: 6: 491–494.
19. Drew R.H., Gallis H.A. Azithromycin – spectrum of activity, pharmacokinetics, and clinical applications // Pharmacotherapy 1992; 12: 3: 161–173.
20. Labro M.T., Abdelghaffar H. Immunomodulation by macrolide antibiotics // J Chemother 2001; 13: 1: 3–8.
21. Davis J.L., Gardner S.Y., Jones S.L. et al. Pharmacokinetics of azithromycin in foals after i.v. and oral dose and disposition into phagocytes // J Vet Pharmacol Ther 2002; Apr: 25: 2: 99–104.
22. Ballou C.H., Amsden G.W. Azithromycin: the first azalide antibiotic // Ann Pharmacother 1992 Oct: 26: 10: 1253–1261.
23. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Литтерра, 2003; 1008.
24. Wilton L., Kollarova M., Heeley E., Shakir S. Relative risk of vaginal candidiasis after use of antibiotics compared with antidepressants in women: post-marketing surveillance data in England // Drug Saf 2003; 26: 8: 589–597.
25. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. // MMWR Recomm Rep 2006; Aug: 4: 55: RR-11: 1–94.
26. Чеботарев В.В., Гомберг М.А. Сравнительная эффективность различных схем лечения осложнённых форм урогенитального хламидиоза у мужчин // Инфекции, передаваемые половым путём 2001; 3: 18–21.
27. Thorpe E.M.Jr., Stamm W.E., Hook E.W. 3rd et al. Chlamydial cervicitis and urethritis: single dose treatment compared with doxycycline for seven days in community based practices // Genitourin Med. 1996; Apr: 72: 2: 93–97.
28. 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.
29. Somani J., Bhullar V.B., Workowski K.A. et al. Multiple drug-resistant Chlamydia trachomatis associated with clinical treatment failure // J Infect Dis 2000; Apr: 181: 4: 1421–1427.
30. Haddix A.C., Hillis S.D., Kassler W.J. The cost effectiveness of azithromycin for Chlamydia trachomatis infections in women // Sex Transm Dis 1995; Sep-Oct: 22: 5: 274–280.
31. Garey K.W., Amsden G.W. Intravenous azithromycin // Ann Pharmacother 1999; Feb: 33: 2: 218–228.
32. Bevan C.D., Ridgway G.L., Rothermel C.D. Efficacy and safety of azithromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multidrug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease // J Int Med Res 2003; Jan-Feb: 31: 1: 45–54.