

Современная рациональная фармакотерапия воспалительных заболеваний женских половых органов

 А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания

Кафедра акушерства и гинекологии Лечебного факультета МГМСУ

Проблема **воспалительных заболеваний женских половых органов (ВЗПО)** является исключительно важной, поскольку эта патология наблюдается у 60–65% всех гинекологических больных. Повышая качество диагностики, внедряя в практику современные принципы лечения и профилактики, акушеры-гинекологи могут не только улучшить качество жизни таких пациентов, но и сохранить репродуктивный потенциал. Это становится еще более важным аспектом с учетом того, что не только ВЗПО, но и вообще распространенные гинекологические заболевания имеют тенденцию к “омоложению”.

Понятие ВЗПО является собирательным: в него входят различные нозологические формы, в этиологии которых ведущую роль играют возбудители **инфекций, передающиеся половым путем (ИППП)**. Однако в этиологии ВЗПО имеют значение и микроорганизмы, относящиеся к условно-патогенной флоре, в норме определяемые в нижних отделах полового тракта женщин. Таким образом, практически все микроорганизмы, присутствующие во влагалище (за исключением лакто- и бифидобактерий), могут принимать участие в воспалительном процессе.

Для ВЗПО характерна **полимикробная этиология** с преобладанием возбудителей ИППП (60%), а также наличием в 25–60% случаев факультативной и облигатной анаэробной флоры бактериального вагиноза, других грамположительных и грамотрицательных анаэробных и аэробных бактерий (*Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*,

Streptococcus spp., *Peptostreptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacteroides*, *Prevotella* spp., *Fusobacterium*, *Enterococcus faecalis*, *Campylobacter fetus*).

По данным ВОЗ (2000 г.), более половины всех случаев ВЗПО обусловлено хламидиозом (30%) и гонореей (40–50%). Часто причинами ВЗПО служат также *Trichomonas vaginalis* (частота выявления значительно варьирует), микоплазменная инфекция (12–20%). Примерно в 20% случаев ВЗПО возбудителей выявить не удастся.

По нашим данным (результаты обследования 300 пациенток с ВЗПО в условиях гинекологического стационара и поликлиники), **частота обнаружения возбудителей** составила: *C. trachomatis* – 19,3%; *T. vaginalis* – 12,1%; *N. gonorrhoeae* – 10,7%; *U. parvum* – 25,0%; *U. urealyticum* – 13,8%; *M. hominis* – 17,6%; *M. genitalium* – 11,8%; *G. vaginalis* – 16,3%; *E. coli* – 32,3%; *Streptococcus* spp. – 22,0%; *E. faecalis* – 13,2%; *Staphylococcus* spp. – 9,8%; анаэробы – 24,6%.

Терапия ВЗПО должна быть направлена против аэробного и анаэробного компонентов полимикробной флоры, которую чаще всего выделяют у таких больных. ИППП относятся к заболеваниям, имеющим не только медицинское, но и социальное значение, и поэтому требования к применяемым для их лечения препаратам достаточно высоки. Во-первых, неудачи в лечении распространенных социально опасных заболеваний неприемлемы; во-вторых, лечение должно быть эффективным независимо от учреждения, где оно

проводится. Эффективность является важнейшим критерием при выборе схем лечения. Схемы с эффективностью <95% должны использоваться с осторожностью, поскольку такое лечение способствует селекции устойчивых штаммов и уменьшается вероятность излечения последующих пациентов. Применение схем лечения с эффективностью <85% недопустимо.

В своей практике (в стационаре и амбулаторно) мы в течение 10 лет использовали **офлоксацин (Офлоксин)** — фторхинолон широкого спектра действия. Бактерицидное действие офлоксацина связано с блокадой ДНК-гираз — ферментов, ответственных за синтез ДНК в бактериальных клетках и их размножение. Офлоксацин проявляет бактерицидное действие не только благодаря механизму, общему для всех хинолонов, но также путем торможения синтеза РНК и белка.

Офлоксацин высокоактивен в отношении большинства грамотрицательных и некоторых грамположительных микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Yersinia* spp., *Providencia*, *Haemophilus influenzae*, *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Klebsiella* spp., *Helicobacter pylori*, *Acinetobacter* spp., *Mycoplasma* spp., *Vibrio* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia* spp.; активен в отношении *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp. (особенно β -гемолитических). Умеренно чувствительны к офлоксацину *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas* spp. Офлоксацин активен в отношении микроорганизмов, продуцирующих β -лактамазы, и *Ureaplasma urealyticum*.

Офлоксацин обладает наиболее высокой среди фторхинолонов активностью *in vitro* в отношении возбудителей урогенитальных инфекций.

Офлоксацин практически полностью всасывается из желудочно-кишечного

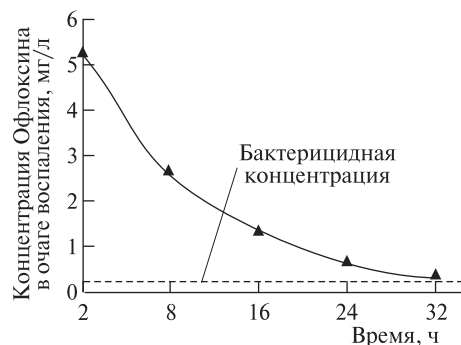


Рис. 1. Продолжительность сохранения бактерицидной концентрации Офлоксина в очаге воспаления.

тракта, что позволяет во многих случаях обойтись без парентеральной антибиотикотерапии. Биодоступность офлоксацина при пероральном приеме достигает 96–100%. Максимальные концентрации препарата в крови определяются уже через 0,5–1 ч после приема *per os*. Между используемой дозой офлоксацина и его концентрацией в тканях существует линейная зависимость.

Офлоксацин в небольших количествах (25%) связывается с белками плазмы и имеет большой объем распределения (около 100 л). В многочисленных исследованиях показано хорошее проникновение препарата в различные ткани: концентрация офлоксацина в тканях матки и придатков в 4–5 раз больше, чем в сыворотке, и длительно сохраняется на уровне, превышающем бактерицидную концентрацию для актуальных патогенов (рис. 1, 2).

Офлоксацин хорошо проникает в клетки организма, где создаются значительно большие концентрации, чем вне клеток. Этим объясняется высокая активность антибиотика в отношении патогенов с внутриклеточной локализацией (хламидии) и мембранотропных агентов (микоплазмы, уреоплазмы).

Офлоксацин метаболизируется в печени лишь в незначительных количествах (4–5%), что повышает его безопасность у пациентов с сопутствующей печеночной

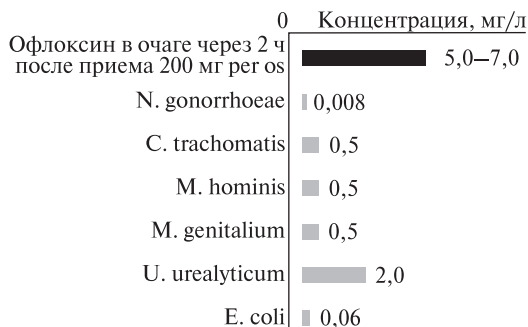


Рис. 2. Концентрация офлоксацина (мг/л) в очаге воспаления через 2 ч после приема 200 мг Офлоксина per os в сравнении с бактерицидными концентрациями для ряда распространенных возбудителей ВЗПО.

патологией, а также сводит к минимуму риск лекарственных взаимодействий с препаратами, подверженными печеночной биотрансформации. Офлоксацин выводится из организма почками (90%) преимущественно в неизмененном виде. Период полувыведения у офлоксацина составляет 7–8 ч, тогда как у цiproфлоксацина – 4 ч, у норфлоксацина – 3–4 ч. Большой период полувыведения позволяет принимать Офлоксин 2 раза в сутки, а в некоторых ситуациях – и однократно.

Благодаря более высокой биодоступности при приеме внутрь и созданию более высоких концентраций в крови и тканях офлоксацин имеет преимущество перед цiproфлоксацином по клинически равноценным дозам: 200 мг офлоксацина эквивалентны 500 мг цiproфлоксацина.

Офлоксин практически не оказывает влияния на нормальную микрофлору влагалища, в отличие от доксициклина, макролидов, цефалоспоринов: максимальная концентрация офлоксацина во влагалищной слизи составляет 21,6 мг/л, а минимальная ингибирующая концентрация (МИК_{90%}) для лактобактерий равна 32 мг/л.

Отмечена высокая активность Офлоксина при любом pH среды, тогда как активность β-лактамов, нитрофуранов, хиноло-

нов и ко-тримоксазола снижается в щелочной среде, а аминогликозидов и макролидов – в кислой среде.

В многоцентровом исследовании офлоксацина (400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней) при ВЗПО клиническая эффективность отмечена в 98% случаев. В многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании клиническая эффективность при ВЗПО офлоксацина (400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней) составила 95%, а комбинации цефокситина (2 г однократно) и доксициклина (100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней) – 93%. При хламидийном цервиците 7-дневная терапия офлоксацином (300 мг 2 раза в сутки) также превосходила по эффективности терапию доксициклином (100 мг 2 раза в сутки): 100 и 90%.

МИК_{90%} (мг/л) различных антибиотиков для *Neisseria gonorrhoeae* составляют:

офлоксацин	0,008
цефтриаксон	0,008
азитромицин	0,25
доксициклин	0,5
пенициллин	1,0
klarитромицин	1,5

При этом к азитромицину, доксициклину и пенициллину часто встречается резистентность, а цефтриаксон, в отличие от офлоксацина, применяется только в виде инъекций.

Офлоксацин характеризуется наиболее высокой активностью среди фторхинолонов I поколения против атипичных микроорганизмов – возбудителей урогенитальных инфекций (микоплазм, уреаплазм и хламидий, рис. 3). Это объясняет высокую клиническую эффективность офлоксацина при различных урогенитальных инфекциях, встречающихся в амбулаторной практике, – остром и рецидивирующем цистите, пиелонефрите, простатите. Показана эффективность коротких курсов (3 дня) лечения офлоксацином при остром цистите у

женщин, при этом клинический эффект достигается в 95–100% случаев.

Бактерицидная активность офлоксацина проявляется достаточно быстро, резистентность микроорганизмов к этому препарату развивается редко. Это обусловлено его бактерицидным механизмом действия, заключающемся во влиянии только на один ген ДНК-гиразы и на топоизомеразу. При сравнении действия Офлоксина, макролидов и азалидов на *Chlamydia trachomatis* оказалось, что Офлоксин сразу действует бактерицидно, тогда как у макролидов и азалидов бактерицидность достигается постепенно.

При широком применении офлоксацина (у 6,4 млн. пациентов) нежелательные эффекты зарегистрированы у 0,09%, чаще всего со стороны желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и кожных покровов. Кожные реакции обусловлены повышением чувствительности к ультрафиолетовым лучам, в связи с чем при терапии офлоксацином рекомендуется избегать инсоляции.

Таким образом, офлоксацин — антибиотик с исключительно высоким уровнем эффективности и безопасности. В настоящее время офлоксацин рекомендован Центром по контролю и профилактике заболеваний (США) для эмпирической терапии ВЗПО и включен в схемы лечения ИППП. Офлоксацин — первый таблетированный антибиотик с практически 100% пероральной биодоступностью, рекомендованный Управлением по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США для монотерапии ВЗПО в связи с избирательной концентрацией в зоне воспаления и отсутствием воздействия на лакто- и бифидобактерии.

Таким образом, основными характеристиками Офлоксина являются:

- широкий спектр действия (включая инфекции, вызванные штаммами, резистентными к пенициллинам, цефалоспорином и/или аминогликозидам) и высокая бактерицидная активность;

Антибиотик	Вид инфекции		
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>
Офлоксин			
Ципрофлоксацин			
Азитромицин Рокситромицин Кларитромицин			

■ Препарат активен □ Препарат неактивен

Рис. 3. Активность антибиотиков при сочетанных урогенитальных инфекциях.

- благоприятная фармакокинетика (быстрое всасывание в желудочно-кишечном тракте, высокая биодоступность, достижение высоких концентраций в тканях, длительный период полувыведения, отсутствие клинически значимого влияния на фармакокинетику метилксантинов);
- меньшая частота развития дисбиозов и диареи по сравнению со многими другими антибиотиками;
- наличие постантибиотического эффекта;
- низкая вероятность развития резистентности микрофлоры;
- благоприятный профиль безопасности.

Учитывая всё вышеперечисленное, мы использовали **Офлоксин в схемах лечения ВЗПО в амбулаторной и стационарной практике.**

I. При лечении смешанных генитальных инфекций, ВЗПО в амбулаторных условиях — Офлоксин 400 мг 2 раза в день в течение 10 дней + орнидазол 500 мг 2 раза в день в течение 5–10 дней (при сочетании с кандидозом целесообразно добавить микомакс 150 мг однократно или 50 мг/сут в течение 7 дней); таким образом перекрывается весь спектр возбудителей ВЗПО и распространенных ИППП.

II. При лечении смешанных генитальных инфекций, ВЗПО в стационаре — Офлоксин 400 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно каждые 12 ч + метронидазол 500 мг

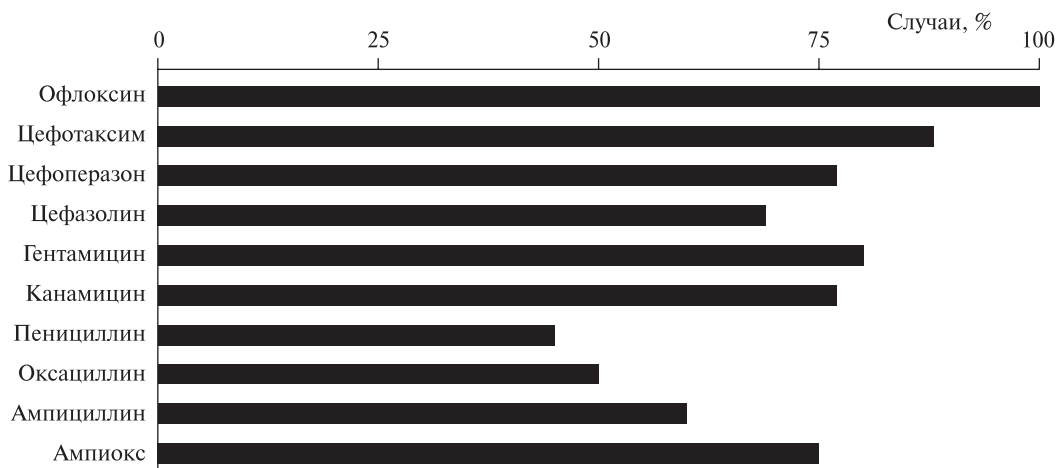


Рис. 4. Чувствительность выделенных микст-культур возбудителей к различным антибактериальным препаратам (% случаев).

внутривенно струйно или капельно каждые 8 ч (офлоксацин и метронидазол вводят раздельно). Через 1–2 дня переходят к вышеуказанной схеме перорального приема (Офлоксин 400 мг 2 раза в день – 14 дней).

III. При диагностированной моноинфекции:

- хламидиоз – Офлоксин 400 мг 2 раза в день в течение 7 дней;
- гонорея неосложненная – Офлоксин 400 мг однократно;
- гонорея нижних отделов мочеполового тракта с осложнениями – цефтриаксон 1 г внутримышечно или внутривенно каждые 24 ч, лечение продолжается не менее 24–48 ч после исчезновения клинических проявлений;
- трихомониаз – орнидазол 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней или метронидазол 250 мг 4 раза в день в течение 7 дней;
- микoureapлазменная инфекция – Офлоксин 400 мг 2 раза в день в течение 7 дней.

Исследование эффективности данной схемы лечения ВЗПО с использованием Офлоксина и орнидазола (без применения других антибактериальных препаратов) нами было проведено у 45 женщин в возрасте

от 17 до 47 лет. При бактериологическом исследовании отделяемого из цервикального канала в ряде наблюдений регистрировались различные комбинации возбудителей ИППП с другими патогенными штаммами. Для подтверждения правильности выбранной тактики лечения у этих больных была изучена чувствительность микст-культур к антибактериальным препаратам. Использование экспресс-методов позволило получить результаты в первые сутки после диагностики заболевания. Продemonстрирована высокая активность Офлоксина в отношении микст-культур по сравнению с другими антибиотиками (рис. 4). В результате лечения клиническое выздоровление наблюдалось у всех больных: исчезли боли внизу живота, тошнота, гнойные и кровянистые выделения из половых путей, нормализовались температура тела и показатели гемограммы. После окончания лечения в мазках из цервикального канала число лейкоцитов было нормальным, патогенные возбудители отсутствовали.

Благодаря хорошей переносимости, высокой пероральной биодоступности и оптимальному спектру действия (активность в отношении 94% патогенов, вызывающих

инфекции урогенитального тракта, кроме простейших и анаэробов) Офлоксин можно с успехом использовать при ВЗПО в амбулаторных условиях. По данным оценки чувствительности флоры к антибиотикам, проведенной в 2006 г. в условиях амбулаторной практики у 100 женщин со смешанной генитальной инфекцией, Офлоксин сохраняет высокую эффективность. Высокая чувствительность возбудителей к Офлоксину отмечена у 95% женщин, при этом наиболее часто выделяли *C. trachomatis* — у 30%; *U. parvum* — 35%; *U. urealyticum* — 23%; *M. genitalium* — 32%; *M. hominis* — 15%; *G. vaginalis* — 29%; *E. coli* — 42%; *Streptococcus* spp. — 31%; *E. faecalis* — 23%; *Staphylococcus* spp. — 12%. Особо подчеркнем, что чувствительность *Enterococcus faecalis* к Офлоксину наблюдалась в 87% случаев обнаружения этого патогена.

Рекомендуемая литература

- Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines. 2006. V. 55. № RR-11.
- Kenny G.E., Cartwright F.D. Susceptibilities of *Mycoplasma hominis*, *M. pneumoniae*, and *Ureaplasma urealyticum* to GAR-936, dalfo-pristin, dirithromycin, evernimicin, gatifloxacin, linezolid, moxifloxacin, quinupristin-dalfo-pristin, and telithromycin compared to their susceptibilities to reference macrolides, tetracyclines, and quinolones // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001. V. 45. № 9. P. 2604–2608.
- Mehaffey P.C., Putnam S.D., Barrett M.S. et al. Evaluation of in vitro spectra of activity of azithromycin, clarithromycin, and erythromycin tested against strains of *Neisseria gonorrhoeae* by reference agar dilution, disk diffusion, and Etest methods // *J. Clin. Microbiol.* 1996. V. 34. № 2. P. 479–481.
- Perea E.J., Aznar J., Garcia-Iglesias M.C. et al. Comparative in-vitro activity of sparfloxacin against genital pathogens // *J. Antimicrob. Chemother.* 1996. V. 37. Suppl A. P. 19–25.
- van Rijsoort-Vos J.H., Stolz E., Verbrugh H.A. et al. In-vitro activity of a new quinolone (CP-99,219) compared with ciprofloxacin, pefloxacin, azithromycin and penicillin against *Neisseria gonorrhoeae* // *J. Antimicrob. Chemother.* 1995. V. 36. № 1. P. 215–218.
- Yasin R.M., Suan K.A., Meng C.Y. Comparison of E-test with agar dilution methods in testing susceptibility of *N. gonorrhoeae* to azithromycin // *Sex. Transm. Dis.* 1997. V. 24. № 5. P. 257–260.
- Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний женских половых органов. Методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов. М., 2005.
- Яковлев В.П. Место офлоксацина в амбулаторной практике: опыт 15-летнего применения // *Инфекции и антимикробная терапия.* 2000. Т. 2. № 5. С. 154–159.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 100 руб., на один номер – 50 руб.
Подписной индекс 81166.