



В.В. ЧЕБОТАРЕВ, О.Б. ТАМРАЗОВА, Е.В. ДЗАНАЕВА, Н.В. ЧЕБОТАРЕВА
Ставропольская государственная медицинская академия

УДК 615.03: 616.718.192

Выбор оптимальных препаратов в эмпирическом лечении воспалительных заболеваний органов малого таза

Чеботарев Вячеслав Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии
355020, г. Ставрополь, ул. Достоевского, д. 52
т. (8652) 28-79-22, sgmakvd@mail.ru

*Изучение концентрации азитромицина в ткани матки через одни сутки после его однократной инфузии в дозе 500 мг показало ее превышение по отношению к ведущим возбудителям ВЗОМТ *C. trachomatis* — в 12,8 раза, *N. gonorrhoeae* — в 53,3 раза. Через одни сутки после двух инфузий — в 37,6 раза и в 133 раза соответственно. Данные превышения МПК достаточны для эффективной эмпирической терапии женщин со ВЗОМТ.*

Клинико-лабораторная оценка эмпирического лечения данной категории женщин выявила преимущества терапии азитромицином в сравнении с офлоксацином, что объясняется высокой концентрацией первого препарата в ткани матки.

Ключевые слова: азитромицин, офлоксацин, фармакокинетика, терапия, эффективность.

V.V. CHEBOTAREV, O.B. TAMRAZOVA, E.V. DZANAIEVA, N.V. CHEBOTAREV
Stavropol State Medical Academy

Choosing the best drugs in the empirical treatment of inflammatory diseases of the pelvic

*The study of the concentration of azithromycin in tissues of the uterus through one day after his one-time infusion at a dose of 500 mg showed its excess with respect to the leading causative agents of PID *C. trachomatis* - in 12.8 times, *N. gonorrhoeae* - in 53.3 times. After one day after two infusions - at 37.6 times and 133 times respectively. These excess IPC sufficient for effective empirical treatment of women PID. Clinical and laboratory evaluation of empirical treatment of this category of women identified the benefits of therapy with azithromycin in comparison with ofloxacin, because of the high concentration of the first drug in the tissue of the uterus.*

Keywords: azithromycin, ofloxacin, pharmacokinetics, therapy, effectiveness.

Введение

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают ведущее место в структуре современной акушерско-гинекологической патологии [1, 2]. Причиной ВЗОМТ в большинстве случаев являются возбудители инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) и прежде всего *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* [3, 4]. Женщины с ВЗОМТ в анамнезе имеют в 10 раз больший риск бесплодия в сравнении с контрольной группой. Вероятность бесплодия удваивается с каждым последующим эпизодом, возрастая до 40% после трех обострений [5].

Указанное диктует необходимость срочного назначения эмпирического лечения, не дожидаясь результатов выявления возможных возбудителей, вызвавших острый воспалительный процесс органов малого таза или при обострении

хронически протекающих ВЗОМТ. В эмпирической терапии используют фторхинолоны, цефалоспорины, тетрациклины и некоторые другие антимикробные препараты [6, 7]. Считают, что целесообразно начинать лечение с парентерального пути введения антибиотиков, затем переходить на пероральные их формы [8, 9]. Однако при выборе препарата для проведения эмпирической терапии следует учитывать возможную резистентность микроорганизмов к традиционным антибиотикам [10, 11]. Упоминают о возникновении устойчивости *C. trachomatis* к некоторым фторхинолонам [12].

Накоплен положительный опыт лечения женщин с «низким порогом» диагностики ВЗОМТ азитромицином — пульс-терапия пероральной формой по 1,0 г в 1-7-14-й дни [13, 14]. Данный макролид после его отмены сохраняет концентрацию в ткани

матки по отношению к *S. trachomatis* 14 дней, превышающую в 13,6 раза ее минимальную подавляющую [15].

В последние 6 лет зарегистрирована в России инфузионная форма азитромицина, предназначенная для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза в ступенчатой терапии. Однако исследований по изучению концентрации инфузионной формы азитромицина в различных тканях мочеполовых органов, в частности в ткани матки, не проводилось, хотя они необходимы для обоснования или опровержения целесообразности назначения препарата женщинам ВЗОМТ в ступенчатой терапии.

Для решения данной проблемы были поставлены следующие задачи:

- определить концентрацию азитромицина в ткани матки через одни сутки после однократной его инфузии и через одни сутки после двух инфузий препарата;
- изучить эффективность эмпирического лечения женщин с «низким порогом» диагностики ВЗОМТ традиционно используемой методикой: офлоксацин в/в, затем перорально + метронидазол перорально;
- сопоставить эффективность эмпирической терапии по указанной методике с инфузионным введением азитромицина, затем пероральным его приемом и метронидазолом;
- обосновать выбор наиболее эффективной схемы эмпирической терапии женщин ВЗОМТ.

Материалы и методы исследования

Фармакокинетические исследования проведены у 32 женщин с миомой матки, которых в плановом порядке направляли на операцию. В качестве предоперационной подготовки первой группе пациентов (20 человек) в/в однократно вводили 500 мг азитромицина и через одни сутки проводили оперативное вмешательство. Второй группе женщин (12 человек) назначали две инфузии азитромицина в указанной дозе и также через одни сутки оперировали. Материал (ткань матки) в объеме 1,0 г доставляли сразу после операции в лабораторию, гомогенизировали. Концентрацию азитромицина определяли микробиологическим методом. В качестве тест-микроба использовали взвесь *St. aureus* штамм 209 P.

Эмпирическая терапия проведена 54 женщинам с «низким порогом» диагностики ВЗОМТ, который включает: 1) болезненность при пальпации в нижней части живота; 2) болезненность в области придатков матки; 3) болезненные тракции шейки матки.

Основная группа (ОГ) больных (28 человек) получала азитромицин инфузионно по 500 мг однократно в сутки, двое суток, затем пероральный прием капсул по 250 мг один раз в сутки, 5 дней (ступенчатая терапия). Женщинам (26 человек) группы сравнения (ГС) назначали в/в офлоксацин в дозе 400 мг 2 раза в сутки, двое суток, затем пероральный прием таблеток по 400 мг 2 раза в сутки, 12 суток (ступенчатая терапия). Больные обеих групп параллельно с указанной терапией получали перорально метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки, 14 дней. Его назначение обосновано направленностью препарата на *Tr. vaginalis* и анаэробы, нередко способствующие возникновению ВЗОМТ.

Протокол исследования удовлетворял требованиям клинической практики. Назначаемые препараты зарегистрированы в России. Со всеми женщинами заключено информированное согласие. Предоперационное назначение азитромицина одобрено Этическим комитетом академии.

Результаты исследования

При изучении фармакокинетики азитромицина в ткани матки через одни сутки после инфузии 500 мг препарата индиви-

дуальные концентрации азитромицина колебались от 1 мкг/г до 2 мкг/г, средняя составила 1,6 мкг/г, что превышало в 12,8 раза минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для *S. trachomatis* и в 53,3 раза для *N. gonorrhoeae*. Через сутки после двух инфузий индивидуальные концентрации азитромицина в ткани матки колебались от 2,1 мкг/г до 7,5 мкг/г, средняя составила 3,99 мкг/г, что превышало в 37,6 раз МПК для *S. trachomatis* и в 133 раза для *N. gonorrhoeae*. Указанные концентрации позволяют успешно лечить женщин, перекрывая ведущих возбудителей ВЗОМТ.

Оценена динамика субъективных расстройств и клинических симптомов ВЗОМТ в обеих группах женщин, получивших указанную выше эмпирическую терапию.

На 4-й день терапии выделения из цервикального канала уже не беспокоили 23 (82,1%) из 28 женщин, боли внизу живота — 25 (89,3%). Болезненность при пальпации в нижней части живота отсутствовала также у 25 (89,3%) лиц, болезненность при пальпации в области придатков матки — у 27 (96,4%), болезненные тракции шейки матки — у 27 (96,4%) пациенток.

В первый день после окончания лечения выделения из цервикального канала сохранялись лишь у 3 (10,7%) лиц, болезненность при пальпации в области придатков матки — у 1 (3,6%). Других субъективных расстройств и клинических признаков ВЗОМТ не было.

На 4-й день терапии выделения сохранялись у всех женщин, но чаще носили слизистый характер — у 21 (75,0%) из 28 женщин. Слизисто-гнойные выделения отмечены у 4 (14,3%). Гнойные выделения оказались у 3 (10,7%). Показатель числа лейкоцитов со слизистой цервикального канала был в пределах нормы у 7 (25,0%), умеренное повышение числа лейкоцитов отмечено у 16 (57,1%), значительное повышение — у 5 (17,9%) пациенток.

В первый день после окончания лечения выделения сохранялись лишь у 3 (10,7%) из 28 женщин, причем они были только слизистыми. Показатель числа лейкоцитов со слизистой цервикального канала было в пределах нормы у 23 (82,1%), умеренный лейкоцитоз — у 4 (14,3%), повышенный — у 1 (3,6%). Таким образом, ближайшие результаты терапии свидетельствуют о высокой эффективности лечения женщин ВЗОМТ по указанной схеме.

Иной была эффективность лечения больных в ГС. На 4-й день лечения выделения из цервикального канала беспокоили 11 (42,3%) из 26 женщин, боли внизу живота отсутствовали у 16 (61,5%) пациенток, болезненность при пальпации в нижней части живота — у 17 (65,4%) лиц; болезненность при пальпации в области придатков матки — у 21 (80,8%), болезненных тракций шейки матки не было у 22 (84,6%).

В первый день после окончания лечения выделения беспокоили 8 (30,8%) из 26 женщин; боли внизу живота, болезненность при пальпации нижней части живота, болезненность при пальпации в области придатков отсутствовали у 22 (84,6%) пациенток соответственно. Болезненных тракций шейки матки не отмечали 25 (96,2%) лиц.

На 4-й день лечения выделения сохранялись у 23 (88,5%) из 26 женщин. Гнойными выделения были у 7 (26,9%), слизисто-гнойные выделения и слизистые отмечены у 8 (30,8%) женщин соответственно. Нормального показателя числа лейкоцитов со слизистой цервикального канала не было ни у одной из 26 пациенток. Умеренный лейкоцитоз отмечен у 10 (38,5%), повышенный — у 16 (61,5%).

В первый день после окончания лечения гнойные выделения сохранялись у 1 (3,8%) пациентки и носили умеренный характер. Слизисто-гнойные выделения отмечены у 5 (19,2%) женщин, слизистые — у 1 (3,8%), обильные.



Нормальное число лейкоцитов в мазках из цервикального канала было у 15 (57,7%) пациенток, умеренный лейкоцитоз — у 9 (34,6%), повышенный — у 2 (7,7%). Сводные данные отражены на рисунках 3 и 4.

На 4-й день лечения число больных с отсутствием болезненности при пальпации нижней части живота в ОГ было больше на 23,9% ($p < 0,05$), чем в ГС (соответственно, 89,3% и 65,4%). Боли внизу живота отсутствовали чаще в ОГ на 27,8% ($p < 0,05$) в сравнении с ГС (89,3% и 61,5% соответственно). Выделения из влагалища в ОГ отсутствовали у 82,1% лиц, в ГС — у 57,7%, т.е. реже у последней группы на 24,4% ($p < 0,05$). Число пациенток в ОГ с нормальным показателем числа лейкоцитов в мазках со слизистой цервикального канала составило 25,0%, в ГС таковых не было ($p < 0,05$).

В первый день окончания терапии в ОГ на 20,1% было меньше женщин с жалобами на выделения из влагалища ($p < 0,05$), чем в ГС (у 89,3% и 69,2% соответственно); на 24,4% ($p < 0,05$) больше лиц с нормальным числом лейкоцитов со слизистой цервикального канала (82,1% и 57,7% соответственно).

Таким образом, эффективность эмпирической ступенчатой терапии с использованием азитромицина была выше, чем офлоксацина на фоне метронидазола, назначаемого в обеих группах.

Заключение

Проведенный анализ установил более высокую эффективность эмпирического лечения женщин с «низким порогом» диагностики ВЗОМТ при назначении ступенчатой терапии инфузионной формы азитромицина 2 суток с последующим приемом капсул в течение 5 дней + метронидазола внутрь по 500 мг 2 раза в сутки 14 суток, в сравнении со ступенчатой терапией офлоксацином в/в 2 суток с последующим приемом таблетированной его формы 12 суток и метронидазола в аналогичной схеме основной группы. Объясняется это уникальными фармакокинетическими свойствами азитромицина. Впервые изученная нами фармакокинетика азитромицина в ткани матки показало, что после однократного в/в введения 500 мг препарата в сутки его средняя концентрация в ткани матки через одни сутки превышала МПК для *S. trachomatis* — в 12,8 раза, после двух инфузий — в 37,6 раза. По отношению к *N. gonorrhoeae* — в 53,3 и 133 раза соответственно. Последующий пятидневный пероральный азитромицина (по 250 мг в сутки) в соответствии с известной фармакокинетикой препарата пролонгирует его концентрацию в ткани матки после последнего приема до 14 дней, в связи с чем общий курс лечения составляет 21 день, что достаточно для перекрытия в среднем 6-8 циклов развития *S. trachomatis* и в десятки раз — *N. gonorrhoeae*. Данная схема может быть использована в эмпирической терапии женщин ВЗОМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов // Гинекология: Журнал для практических врачей, 2006. — Т. 8. — № 4. — С. 78-81.
2. Машала. Й. Системная энзимотерапия при лечении воспалительных заболеваний органов малого таза // Жіночий лікар., — 2007. — № 6. — С. 26.
3. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Комплексное лечение смешанных генитальных инфекций // Гинекология, 2004. — Т. 6. — № 6. — С. 38-41.
4. Ness R., Trautmann G., Richter H. et al. Effectiveness of treatment strategies of some women with pelvic inflammatory disease: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* — 2005 Sep; 106 (3): 573 — 80.
5. Beigi R., Wiesenfeld H. Pelvic inflammatory disease: new diagnostic criteria and treatment, *Obstet Gynaec Clin North Am.* — 2003. — 30: 4: 777-793.
6. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Инфекция в акушерстве и гинекологии // Практическое руководство по диагностике и антимикробной химиотерапии. — М., 2003. — 143 с.
7. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза // Врач, 2005. — № 6. — С. 38-41.
8. Савельева И.С. Инфекционно-воспалительные поражения женских половых органов и дисменорея. Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов. — РМЖ, 1999. — Т. 7. — № 3. — С. 29.
9. Wiesenfeld H., Hillier S. et al. Genital Infections and endometriosis. *Obstet Gynecol.* — 2002 Sep; 100 (3): 456-63.
10. Стручунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии, 2002. — 156 с.
11. Яглов В.В., Прилепская В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза в практике врача-гинеколога // Гинекология. — Москва, 2007. — Т. 9. — № 3. — С. 57-61.
12. Ridgway G. Management of chlamydial genital infections: problems and controversies // *Clinical Microbiology, University College London Hospital, London WC1E 6AU, England Proc 3rd Meet Eur Soc Chlam Res*, 11-14 Sept, 1996, Vienna, Austria, 1996: 445-446.
13. Чеботарев В.В. Осложненные формы урогенитальной хламидийной инфекции у женщин — пульс-терапия Сумамедом // Материалы научно-практич. конф. «Актуал. проблемы дерматовенерологии». — Самара, 2000. — С. — 100-102.
14. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Скидан Н.И. и др. Эффективность новой схемы применения Сумамеда для лечения больных с урогенитальной хламидийной инфекцией // ИППП, 2002. — № 1. С. 20-24.
15. Foulds G., Yohnson R. Selection of dose regimens of azitromycin // *J. Antimicrob Chemother*, 1993; 31(Suppl E): 39050.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848