

сация (по 200 мг 3 раза в день) при лечении соответственно 135 и 126 больных с осложненными ИМП. Положительный клинический эффект достигнут в 83,7 и 79,4%, а эрадикацию микробов наблюдали в 87,5 и 84,8% случаев. В исследовании, проведенном И. Деревянко и соавт. [1], 49 больных (27 женщин и 22 мужчины), страдающих осложненными ИМП, принимали левофлоксацин в дозах 250 или 500 мг (соответственно 23 и 26 больных) 1 раз в сутки в течение 10 дней. Осложняющими факторами явились мочекаменная болезнь, нефроптоз, аномалии развития почек, гидронефроз, стриктуры мочеточников и уретры, аденома ПЖ, опущение передней стенки влагалища, нейрогенные расстройства мочеиспускания, наличие нефростомического и цистостомического дренажа и пр. На 3-и сутки лечения у большинства больных наблюдали положительную динамику клинической картины. 17 больных были успешно прооперированы с продолжением лечения в послеоперационном периоде, протекавшем без осложнений. В целом у всех больных применение левофлоксацина сопровождалось положительным клиническим эффектом, бактериологическая эффективность составила 98,5%.

Несмотря на успехи в лечении ИМП, обусловленных бактериями в биопленках, на сегодня не существует антимикробных препаратов, достаточно активных в отношении микроорганизмов в зрелых биопленках. В связи с этим особый интерес представляют результаты продолжающихся в настоящее время исследований, касающихся профилактики образования биопленок.

Литература

1. Деревянко И.И., Лавринова Л.Н., Кудряшова Е.Е. Эффективность левофлоксацина (Таваник®, «Aventis pharma») при лечении осложненных инфекций мочеполовых органов // Урология. – 2003; 1: 31–34.
2. Naber K.G., Bishop M.C., Bьерклунд-Йохансен Т.Е. и др. Рекомендации по ведению больных с инфекциями почек, мочевых путей и мужских половых органов. – Смоленск, 2008. – 224 с.
3. Петров С.Б., Ярова Н.П. Осложненные инфекции мочевыводящих путей // Terra Medica Nova. – 2006; 4: 5–8.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
5. Рациональная фармакотерапия в урологии / под ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. – М.: Литтерра, 2006. – 818 с.
6. Тенке П., Ковач Б., Бьерклунд-Йохансен Т.Е. и др. Европейско-Азиатские рекомендации по ведению пациентов с инфекциями, связанными с уретральным катетером, и профилактике катетерассоциированных инфекций // Урология. – 2008; 6: 84–91.
7. Шевцов И.П. Лечение расстройств мочеиспускания и их осложнений у больных с травмой спинного мозга. – Л.: Медицина, 1974. – 214 с.
8. Ahearn D., Grace D. et al. Effects of hydrogel/silver coatings on in vitro adhesion to catheters of bacteria associated with urinary tract infections // Curr. Microbiol. – 2000; 41: 120–125.
9. Biering-Sorensen F. Urinary tract infection in individuals with spinal cord lesion // Curr. Opin. Urol. – 2002; 12: 45–49.
10. Choong S., Whitfield H. Biofilms and their role in infections in urology // Br. J. Urol. Int. – 2000; 86: 935–941.
11. Darouiche R., Hull R. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: an overview // J. Spinal Cord Med. – 2000; 1 (23): 136–141.
12. Kawada Y., Aso Y., Kamidono S. et al. Comparative study of DR-3355 and Ofloxacin in complicated urinary tract infections. 31st Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother. Chicago, Sept-Oct 1991 In: Programm and Abstracts, 1991: abs.884.
13. Koumi T., Shimamoto T., Hamamoto R. Efficacy and safety of levofloxacin in patients with complicated urinary tract infections // Nishinichon J. Urol. – 1999; 61 (1): 66–69.
14. Matsumoto T., Takahashi K., Manabe N. et al. Urinary tract infections in patients with neurogenic bladder disturbances // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2001; 17: 293–297.
15. Reid G., Hsieh J., Potter P. Cranberry juice consumption may reduce biofilms on uroepithelial cells: pilot study in spinal cord injured patients // Spinal Cord. – 2001; 39: 26–30.
16. Ruz A., Leoni E., Cabrera R. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection in patients with spinal cord injury // J. Urol. – 2000; 164: 1285–1289.
17. Wagenlehner F., Naber K. Treatment of Bacterial Urinary Tract Infections: Presence and Future // Eur. Urol. – 2006; 49: 235–244.
18. Wagenlehner F., Weidner W., Naber K. Emerging drugs for bacterial urinary tract infections // Expert Opin. Emerging Drugs. – 2005; 10 (2): 275–298.

URINARY TRACT INFECTIONS IN PATIENTS WITH NEUROGENIC VOIDING DISORDERS

S. Popov, PhD

Saint Aleksiy Central Clinical Hospital, Moscow Patriarchate

The paper discusses the prevalence of urinary tract infections (UTIs) in patients with neurogenic voiding disorders, the etiological pattern of UTIs, their pathogenesis, clinical picture, diagnosis, and treatment.

Key words: urinary tract infections, neurogenic voiding disorders, catheter-associated infections, biofilm, antimicrobial therapy.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА: СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

В. Рафальский¹, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Довгань¹, М. Остроумова², кандидат медицинских наук

¹ Смоленская государственная медицинская академия,

² ИГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: v.rafalskiy@mail.ru

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – одни из наиболее распространенных инфекций в гинекологической практике. Сложности выбора антимикробной терапии ВЗОМТ обусловлены широким спектром возбудителей, полиэтиологичностью, ограниченными данными о распространенности устойчивых штаммов. Антимикробная терапия ВЗОМТ должна быть направлена против потенциальных возбудителей ВЗОМТ, что обеспечивается применением комбинации препаратов или препаратов широкого спектра действия.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, антибиотика, этиология, фармакоэпидемиология.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляют собой одну из наиболее распространенных групп инфекционных заболеваний, встречающихся у женщин репродуктивного возраста [14]. В США в течение жизни 8–15% женщин переносят хотя бы 1 эпизод ВЗОМТ; в некоторых популяциях данный показатель достигает 32% [47]. По данным российских исследователей, ВЗОМТ выявляют у 60–65% всех гинекологических больных, а общее число пациенток с данным диагнозом достигает 1 млн ежегодно. Частота сальпингофорита увеличилась с 1206,1 на 100 тыс. женщин в 1997 г. до 1360,6 в 1999 г.

Интерес к совершенствованию терапии ВЗОМТ обусловлен прежде всего тем, что инфекции данной группы сопровождаются рядом значимых для здоровья женщины отдаленных последствий. У женщин, которые перенесли эпизод острого ВЗОМТ, повышен риск бесплодия, внематочной беременности, развития хронических тазовых болей и рецидива инфекции [19]. Лечение и реабилитация пациенток, страдающих ВЗОМТ, сопровождаются значительными материальными затратами. Так, в США ежегодно на лечение ВЗОМТ и их осложнений расходуется 1,8 млрд долларов [37]. Несмотря на высокую клиническую, экономическую и социальную значимость проблемы ВЗОМТ, многие вопросы антимикробной терапии инфекций этой группы пока не решены.

При выборе антимикробной терапии любой инфекции, в том числе и ВЗОМТ, исходят из результатов анализа типичных возбудителей инфекции и их сопоставления с активностью *in vitro* (фармакодинамикой) и фармакокинетикой антимикробных препаратов. Уже на данном этапе мы сталкиваемся с тем, что точно охарактеризовать этиологию ВЗОМТ крайне сложно вследствие широкого спектра потенциальных возбудителей ВЗОМТ, их полиэтиологичности, сложности забора материала для микробиологического изучения.

При выборе антимикробной терапии целесообразно выделять 4 группы возбудителей ВЗОМТ: 1) *Neisseria gonorrhoeae*; 2) *Chlamidia trachomatis*; 3) анаэробы; 4) грамотрицательные аэробные палочки. Такая классификация, несмотря на определенную условность, позволяет учитывать принципиальные различия в природной и приобретенной устойчивости перечисленных микроорганизмов к антимикробным препаратам. В связи с полиэтиологичностью ВЗОМТ возникает ряд не до конца решенных вопросов, которые существенны для тактики антибактериальной терапии. В частности, до конца не ясно, какие ассоциации перечисленных возбудителей наиболее распространены, в равной ли степени в развитии ВЗОМТ и их осложнений участвуют те или иные бактерии, как влияют на развитие осложнений ВЗОМТ возбудители, выделяющиеся из цервикального канала, и др.

До середины 1970-х годов, во всяком случае в англоязычной литературе, доминировало мнение, что ВЗОМТ является моноинфекцией и основной ее возбудитель — *N. gonorrhoeae* [23], однако в дальнейшем эта гипотеза не получила подтверждения. Частота выделения этого микроорганизма, по данным разных исследований, очень сильно колеблется — от 11 до 98% [41]. Существуют исследования, выполненные в европейских странах и в Израиле, в которых показана невысокая частота выделения *N. gonorrhoeae* при ВЗОМТ — 0–5% [4, 26]. Сходные данные получены и отечественными учеными — распространенность штаммов *N. gonorrhoeae* при острых ВЗОМТ составляет 5,5%.

В то же время, по данным исследователей из США, роль гонококков в развитии ВЗОМТ значительно больше: частота их выделения — 33–81% [23, 43]. Таким образом, значимость гонококков в развитии ВЗОМТ окончательно не определена. Возможно, некоторое ее преувеличение обусловлено тем, что в подавляющем большинстве исследований биообразцы брали из нижних отделов полового тракта (шейка матки), а не непосредственно из очага инфекции (эндометрий, фаллопиевы трубы). При таком подходе более вероятны выделение возбудителей инфекций, передающихся половым путем — *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*, и недооценка роли анаэробных и аэробных микроорганизмов [30]. Некоторые авторы предполагают, что инфекция, развивающаяся ниже и выше цервикального канала, далеко не всегда взаимосвязана [34]. Более того, в последние годы ряд зарубежных авторов выделяют так называемые негонококковые ВЗОМТ.

Еще одна возможная причина неоднозначной трактовки этиологии ВЗОМТ — разные подходы к трактовке самого этого диагноза, сложившиеся в условиях разных систем здравоохранения [18]. Если сравнить этиологию ВЗОМТ в Северной Америке и России, очевидно, что в США и Канаде преобладает гонококковая этиология, в России же гонококк выделяется относительно нечасто. Более того, по данным статистики разных стран, заболеваемость ВЗОМТ в популяции в несколько раз выше, чем заболеваемость гонореей. Так, в России в 1999 г. заболеваемость гонореей составила 119,8 на 100 тыс. населения, а ВЗОМТ — 1360,6, т.е. частота ВЗОМТ, по крайней мере, в 11 раз выше.

Необходимо отметить, что оценка места *N. gonorrhoeae* в структуре возбудителей ВЗОМТ является основополагающей для выбора схемы антимикробной терапии и прежде всего — для принятия решения о применении препарата с достаточной активностью в отношении гонококков. Этот вопрос встал особенно остро в последние 5–7 лет, когда в мире и в России резко увеличилась час-

тота выделения фторхинолонрезистентных штаммов *N. gonorrhoeae* [28].

Частота выделения резистентных к пенициллинам штаммов *N. gonorrhoeae* в странах Европы в среднем составляет 21,3%, в США — 22,3%, а в России — 78,4%. Отмечается также высокая устойчивость *N. gonorrhoeae* к тетрациклинам и макролидам; в Европе средний уровень устойчивости гонококков к тетрациклинам — 16,5%, в США — 22,3%, в России — 65,2% [2, 17]. Резистентность гонококков к азитромицину в разных странах значительно колеблется: от 0,2% в США до 0–21% в России в зависимости от региона [17, 27]. В последнее десятилетие во многих странах возросла резистентность *N. gonorrhoeae* к фторхинолонам; в частности, в США частота выделения устойчивых к фторхинолонам штаммов гонококков в отдельных регионах достигает 31,5% [46], в Европе в среднем — 52% [16], в России — 49,1% [28]. Наиболее активны в отношении *N. gonorrhoeae* цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефиксим) — штаммы, устойчивые к этим антибиотикам, не выделяются [17, 27].

C. trachomatis рассматривается в качестве одного из основных возбудителей ВЗОМТ, частота его выделения колеблется от 1,2 до 44% [13, 31]. В то же время в исследованиях, в которых диагноз и этиология ВЗОМТ подтверждались лапароскопически, частота выделения *C. trachomatis* несколько меньше — от 9 до 30% [13, 31]. Зарубежные данные вполне согласуются с результатами отечественных исследований, в которых показано, что *C. trachomatis* вызывает острые ВЗОМТ в 18,8% случаев [4]. Вопрос о чувствительности хламидий к антимикробным препаратам и ее роли в реальной клинической практике окончательно не определен. Прежде всего необходимо отметить, что не существует стандартизованных методов определения чувствительности *C. trachomatis* к антибиотикам и критериев ее интерпретации. Кроме того, до сих пор не показана зависимость между чувствительностью *C. trachomatis* к антибиотикам *in vitro* и клинической эффективностью препаратов. Нет достоверных данных о резистентности *C. trachomatis* к антибактериальным препаратам, традиционно применяемым для лечения данной инфекции (макролиды, тетрациклины, современные фторхинолоны — левофлоксацин). Таким образом, резистентность *C. trachomatis* к антимикробным препаратам не является основным фактором неэффективности терапии хламидийной инфекции и не оказывает существенного влияния на выбор антимикробной терапии ВЗОМТ.

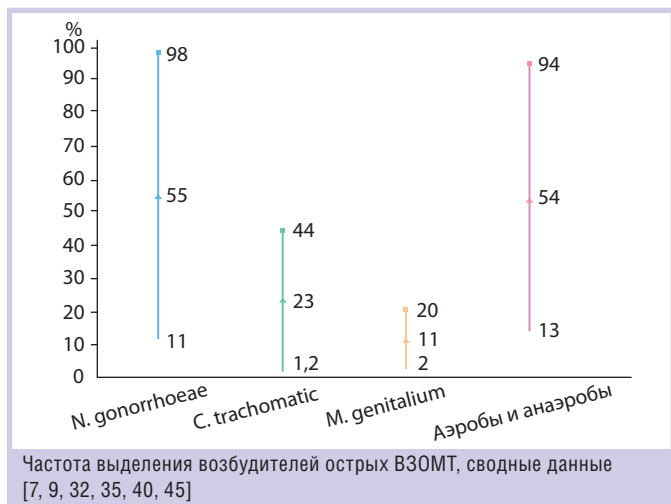
После широкого внедрения в клиническую практику полимеразной цепной реакции было показано, что *Mycoplasma genitalium* достаточно часто выделяется у женщин, страдающих ВЗОМТ, и прежде всего — в образцах из цервикального канала. *M. genitalium* была выявлена в начале 1980-х годов и с 2007 г. признана причиной уретрита у мужчин; определить ее роль в возникновении ВЗОМТ у женщин оказалось сложнее [11]. Частота выделения данного микроорганизма при острых ВЗОМТ колеблется от 2 до 20% [4, 15]. В отличие от *C. trachomatis* в отношении *M. genitalium* существуют исследования, в которых выявлено снижение чувствительности *M. genitalium* к антибиотикотерапии и одновременно снижение клинической эффективности последней [24]. Однако неизвестно, можно ли эти результаты в полной мере применять к *M. genitalium*, выделенным от пациенток с острыми ВЗОМТ.

Исследования с использованием инвазивных методов получения образцов для микробиологического изучения

Таблица 1
Микробиологическая активность препаратов, применяемых для терапии ВЗОМТ, с учетом данных об антибиотикорезистентности

| Препараты | Основные возбудители ВЗОМТ | | | |
|--|----------------------------|------------------|------------------|------------------|
| | грамотрицательные бактерии | анаэробы | хламидии | гонококки |
| ИЗП | +++ | +++ | – | +/- |
| Цефамицины (цефотетан, цефокситин) | ++ | +++ | – | +++ |
| ЦС III (цефтриаксон, цефиксим) | +++ | – | – | +++ |
| Классические фторхинолоны (ципро-, офло-, пефлоксацин) | +++ | – | +/- ^а | +/- ^б |
| «Новые» фторхинолоны (лево-, моксифлоксацин) | +++ | -/+ ^б | +++ | +/- ^б |
| Макролиды | – | – | +++ | +/- ^г |
| Доксициклин | – | – | +++ | – |
| Метронидазол | – | +++ | – | – |
| Гентамицин | +++ | – | – | – |
| Линкозамиды | – | +++ | – | – |

Примечание. а – большей активностью обладает офлоксацин; б – в России уровень резистентности 49%; в – моксифлоксацин; г – в России уровень резистентности 14%.



позволили еще в 1960–1970-х годах установить этиологическую роль аэробных и анаэробных микроорганизмов в возникновении острых ВЗОМТ [15]. Наиболее часто при острых ВЗОМТ выделяют ассоциации аэробных и анаэробных микроорганизмов – *Prevotella* spp., *Peptostreptococci* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, стрептококки группы А и В [39, 43]. При этом частота выделения ассоциаций аэробов и анаэробов, по данным разных исследований, значительно колеблется: от 13 до 94% [21, 42].

По данным отечественных исследователей, наиболее распространенными аэробными микроорганизмами при острых ВЗОМТ являются представители семейства *Enterobacteriaceae* (35,9%) – *E. coli*, *Klebsiella* spp.

и *Enterobacter aerogenes*. Из анаэробов наиболее часто (20,2%) выделяются *Fusobacterium* spp., *Bacteroides urealyticus* и *Prevotella* spp. В 11,4% случаев острые ВЗОМТ были вызваны штаммами *Enterococcus faecalis* [1] (см. рисунок).

Существуют единичные публикации, посвященные исследованиям чувствительности возбудителей ВЗОМТ к антибиотикам. Показано, что штаммы *E. coli*, выделенные от пациенток с острыми ВЗОМТ, в 100% случаев чувствительны к эртапенему, цефтриаксону и в 84% случаев – к ко-амоксиклаву. *K. pneumoniae* и *P. mirabilis* сохраняли чувствительность к цефтриаксону и ципрофлоксацину в 100% случаев, а к ко-амоксиклаву – в 95 и 100% случаев соответственно. Штаммы *Staphylococcus aureus* и стрептококки группы В были чувствительны к ко-амоксиклаву и цефтриаксону в 100% случаев. Энтерококки сохраняли высокую чувствительность к ко-амоксиклаву и ципрофлоксацину в 99 и 91% случаев соответственно [36]. Анаэробные микроорганизмы в 100% случаев чувствительны к метронидазолу [36]. Наряду с метронидазолом к клиндамицину сохраняют чувствительность более 90% штаммов *Fusobacterium* spp., *Bacteroides fragilis*, *B. ureolyticus*, *Porphyromonas* spp., *Prevotella bivia*, *Prevotella* spp. и *Peptostreptococcus* spp. [36]. Но, по данным других авторов, чувствительность представителей анаэробов к клиндамицину – <90% [7].

По данным отечественных авторов, представители семейства *Enterobacteriaceae*, выделенные при острых ВЗОМТ, сохраняют наибольшую чувствительность к аминогликозидам (87,8–97,6%), фторхинолонам (80,5%) и ко-амоксиклаву (65,8%). Наряду с этим к таким антибиотикам, как ампициллин, тетрациклин и доксициклин, резистентны более 50% выделенных штаммов [1].

АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЮЩИЕСЯ ПРИ ВЗОМТ

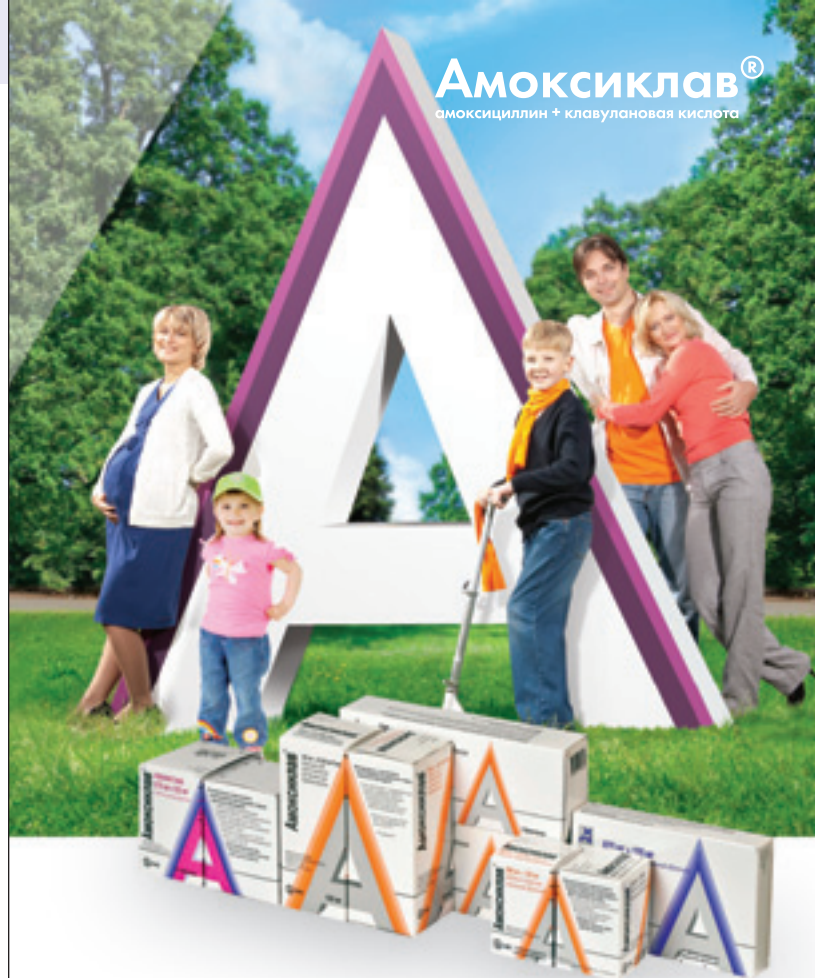
В клинической практике для лечения ВЗОМТ используют несколько классов антимикробных препаратов, как правило, назначают их комбинации. Это β-лактамы (цефалоспорины, ингибиторзащищенные пенициллины – ИЗП), фторхинолоны, линкозамиды, аминогликозиды, тетрациклины, нитроимидазолы (табл. 1).

Из группы пенициллинов в терапии ВЗОМТ реальное клиническое значение сохраняют ИЗП, прежде всего – ко-амоксиклав, который обладает широким спектром антимикробного действия, позволяющим перекрыть 2 основные группы возбудителей ВЗОМТ: грамотрицательные бактерии (*E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella* spp., *P. vulgaris*) и анаэробы (в том числе группы *B. fragilis*). *In vivo* ИЗП не обладают активностью в отношении внутриклеточных возбудителей (хламидии и микоплазмы) и в большинстве случаев не активны против пенициллинрезистентных гонококков. Ко-амоксиклав – наиболее изученный и широко представленный на фармацевтическом рынке России ИЗП; он выпускается в нескольких лекарственных формах для внутривенного введения и приема внутрь. Ко-амоксиклав обладает хорошими фармакокинетическими параметрами; при пероральном приеме в дозе 1000 мг его пиковая концентрация в плазме (C_{max}) составляет $10,01 \pm 3,16$ мг/л (амоксициллин) и $2,65 \pm 1,27$ (клавулановая

кислота), а в тканях органов репродуктивного тракта – 45–75% (амоксициллин) и 20–50% (клавулановая кислота) его пиковой концентрации в плазме [10]. Ко-амоксиклав создает высокие концентрации в перитонеальной жидкости полости малого таза; при внутривенном введении в дозе 1200 мг концентрация препарата через 60–75 мин после инфузии составляет $14,0 \pm 6,6$ мг/л (амоксициллин) и $4,17 \pm 1,15$ мг/л (клавулановая кислота) [22]. Клиническая эффективность ко-амоксиклава, назначаемого внутривенно в дозе 1200 мг 3 раза в сутки с дальнейшим переходом на пероральный прием, – 93–96% [41]. Существует опыт применения ко-амоксиклава в комбинации с макролидом, в частности с рокситромицином; терапия с использованием такой схемы позволяла добиться излечения у 81,8% больных, а улучшения – у 18,2% [5]. Высокая клиническая и микробиологическая эффективность ко-амоксиклава при лечении ВЗОМТ подтверждена в мета-анализе клинических исследований. Так, клиническая эффективность препарата варьировала в пределах 93–100%, а микробиологическая достигала 100% [41].

Введение цефалоспоринов II–III поколений в большинстве рекомендаций по терапии ВЗОМТ объясняется их высокой активностью в отношении основных возбудителей ВЗОМТ – прежде всего гонококков и грамотрицательных бактерий. Некоторые цефалоспорины, такие как цефотетан, активны также против анаэробных микроорганизмов. На сегодня цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефиксим) остаются единственным классом антибактериальных препаратов, обладающих высокой активностью против гонококков. Цефалоспорины, в частности цефтриаксон, создают высокие концентрации как в плазме крови, так и в органах женской репродуктивной системы. При однократном внутривенном введении цефтриаксона в дозе 1000 мг C_{max} в плазме крови достигает 150–160 мг/л, при этом создаются его высокие концентрации в эндометрии (50 мг/кг), шейке матки (32 мг/кг), яичниках (30 мг/кг) и теле матки (23 мг/кг) [38]. По данным мета-анализа ряда исследований, комбинация цефалоспоринов с препаратами, обладающими активностью в отношении внутриклеточных возбудителей (доксикалин), клинически эффективна более чем в 90% случаев и приводит к эрадикации возбудителей инфекции более чем в 95% случаев [41].

В последние десятилетия в терапии ВЗОМТ активно используют препараты из группы фторхинолонов, которые обладают широким спектром антимикробного действия, активны против возбудителей ВЗОМТ, прежде всего – грамотрицательных аэробных бактерий (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *P. mirabilis*, *P. vulgaris*). Представители «новых» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин) проявляют клинически значимую активность в отношении внутриклеточных возбудителей (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp.) и анаэробов (моксифлоксацин). Представители фторхинолонов, входящие в международные рекомендации по терапии ВЗОМТ (левофлоксацин, офлоксацин), отличаются от «классических» фторхинолонов (ципрофлоксацин) улучшенной фармакокинетикой и более широким спектром активности. В частности, левофлоксацин обладает высокой биодоступностью, которая приближается к 100% и создает высокие концентрации в органах и тканях женской репродуктивной системы. При однократном приеме препарата внутрь в дозе 200 мг его концентрация в плазме через 3 ч составляет 2,33 мг/л, а в органах и тканях женской репродуктивной системы – 3,5 мг/кг [12].



Рег. номера: П № 012124/01, П № 012124/02,
П № 012124/03, ЛСР-005243/08

Антибиотик с большой буквы!

- **Стартовая терапия большинства амбулаторных инфекций^{1,3}**
- **Безопасность, допускающая применение на всех сроках беременности и у пациентов любого возраста³**
- **Самый широкий выбор лекарственных форм для любых клинических ситуаций²**
- **Наличие удобной двукратной формы¹**

NEW! РАСТВОРИМАЯ ТАБЛЕТКА АМОКСИКЛАВ® КВИКТАБ С ПРИЯТНЫМ ФРУКТОВЫМ ВКУСОМ

1. Гучев И.А., Мелехина Е.В. Антибиотики и химиотерапия, 2009, № 7-8, с. 56-65; 2. Данные IMS, H1 2010; 3. Строчунский Л.С. и др. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии, 2007 г.

a Novartis company

 **SANDOZ**

123317 Москва, Пресненская набережная, дом 8
строение 1, комплекс «Город столиц», 8 этаж
ЗАО «Сандоз» тел.: (495) 660-75-09
Реклама

Накоплен значительный клинический опыт использования фторхинолонов при ВЗОМТ как в режиме монотерапии, так и в комбинациях с другими антибиотиками, прежде всего – с антианаэробными (метронидазол) и противохламидийными (доксидиклин, макролиды) препаратами. По данным мета-анализа, клиническая эффективность фторхинолонов при ВЗОМТ превышает 90%, а микробиологическая – 95% [41]. Чаще всего применяются такие фторхинолоны, как ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин. В последние годы появляются работы о возможности использования в терапии ВЗОМТ моксифлоксацина. «Новые» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) имеют ряд объективных преимуществ – высокую активность против внутриклеточных возбудителей, возможность приема 1 раз в сутки.

Макролиды обладают узким спектром антимикробного действия; клиническое значение для терапии ВЗОМТ имеет только их активность против *S. trachomatis* и микоплазм. Активность макролидов против анаэробов и грамотрица-

тельных бактерий клинически не значима. В последние годы отмечается рост устойчивости *N. gonorrhoeae* к макролидам, которая в России в зависимости от региона варьирует в пределах 0–21% [27], в связи с чем макролиды (чаще всего – азитромицин) используются при ВЗОМТ только в комбинации с другими препаратами. Хорошо изучена способность азитромицина создавать высокие концентрации в органах репродуктивного тракта у женщин. При однократном пероральном приеме азитромицина в дозе 500 мг его C_{max} в плазме крови составляет 0,5 мг/л, а через 24 ч концентрация препарата в тканях женских половых органов достигает 1,44 мг/кг [33]. Клиническая и микробиологическая эффективность азитромицина при ВЗОМТ в комбинации с метронидазолом – 98,1 и 95,5% соответственно [41].

Доксициклин – обязательный компонент подавляющего большинства схем терапии, входящих в международные и национальные рекомендации по лечению ВЗОМТ; в эти схемы его включают как базовый антихламидийный препарат. Особенности фармакокинетики доксициклина позволяют эффективно применять его в лечении инфекций репродуктивного тракта у женщин; при однократном пероральном приеме доксициклина в дозе 200 мг C_{max} препарата в плазме крови достигает 5,9 мг/л. При приеме доксициклина в суточной дозе 100 мг его концентрация в слизистой оболочке фаллопиевых труб составляла 1,3 мг/кг. В связи с отсутствием активности тетрациклинов в отношении ряда возбудителей ВЗОМТ (грамотрицательные аэробы, анаэробы, гонококки) препараты данной группы необходимо комбинировать с другими антибиотиками [6]. Несмотря на то что доксициклин – один из самых «старых» препаратов на рынке, его значение в терапии ВЗОМТ сохраняется. Стоит обратить внимание на рациональное использование его современных лекарственных форм.

Метронидазол, обладая высокой антианаэробной активностью, на протяжении длительного времени входит в состав схем антибактериальной терапии ВЗОМТ. Резистентность анаэробов к метронидазолу развивается крайне медленно и в настоящее время находится на низком уровне, что позволяет рассматривать метронидазол в качестве основного антианаэробного препарата. В плазме крови создаются высокие концентрации метронидазола; так, после его однократного перорального приема в дозе 750 мг через 3,5 ч его C_{max} достигала 8,7 мг/л. При этом метронидазол хорошо проникает в ткани и жидкости органов малого таза женщин: при его внутривенном введении в дозе 500 мг концентрация препарата в перитонеальной жидкости малого таза через 1 ч достигает 4,3–19,5 мг/л. Показано, что концентрация метронидазола в тканях матки составляет 8 мг/кг, в шейке матки – 22,3 мг/кг, в фаллопиевых трубах – 6,3 мг/кг, в яичниках – 2,2 мг/кг [29]. В связи с узким спектром антимикробного действия метронидазол при терапии ВЗОМТ рекомендуется комбинировать с антибиотиками других групп – тетрациклинами, цефалоспоридами. Комбинация доксициклина с метронидазолом входит в большинство зарубежных рекомендаций по лечению ВЗОМТ на амбулаторном этапе. Это объясняется тем, что ее применение позволяет достичь эрадикации анаэробов и внутриклеточных возбудителей ВЗОМТ (хламидии, микоплазмы), однако данная комбинация

Таблица 2

Клиническая и микробиологическая эффективность разных режимов терапии при лечении ВЗОМТ [41, 45]

| Режим терапии | Число исследований | Клиническая эффективность, % | Микробиологическая эффективность, % |
|------------------------------------|--------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| <i>Парентеральные режимы</i> | | | |
| Клиндамицин+аминогликозид | 11 | 92 | 97 |
| Азитромицин | 1 | 100 | 100 |
| Азитромицин+метронидазол | 1 | 97 | 97 |
| Ампициллин/сульбактам+доксициклин | 1 | 95 | 100 |
| Цефотаксим+тетрациклин | 1 | 94 | 100 |
| Офлоксацин | 2 | 99 | 98 |
| Ципрофлоксацин | 4 | 94 | 96 |
| Метронидазол+доксициклин | 2 | 75 | 71 |
| <i>Пероральные режимы</i> | | | |
| Ко-амоксиклав | 2 | 100 | 100 |
| Ампициллин/сульбактам+ доксициклин | 1 | 70 | 70 |
| Левофлоксацин | 1 | 85 | 89 |
| Левофлоксацин+метронидазол | 1 | 100 | 100 |
| Моксифлоксацин | 2 | 90,2–96,6 | 87,5–92,5 |
| Офлоксацин | 2 | 95 | 100 |
| Ципрофлоксацин + клиндамицин | 1 | 97 | 90 |
| Цефтриаксон+азитромицин | 1 | 90,3 | Н/д |
| Цефтриаксон+пробенецид+доксициклин | 1 | 95 | 100 |

Примечание. Н/д – нет данных.

Таблица 3

Сравнительная характеристика режимов терапии ВЗОМТ, предлагаемых зарубежными и российскими рекомендациями

| США, CDC, 2007 [44] | | Россия, В. Кулаков, В. Серов, 2006 [3] | |
|---|-------------------------------------|---|---|
| пероральные режимы терапии | парентеральные режимы терапии | пероральные режимы терапии | парентеральные режимы терапии |
| Цефтриаксон+доксициклин± метронидазол | Цефотетан (цефокситин)+ доксициклин | Ко-амоксиклав+доксициклин | Ко-амоксиклав+доксициклин |
| Цефокситин/пробеницид+доксициклин±метронидазол | Клиндамицин+гентамицин | Клиндамицин | Клиндамицин+гентамицин |
| Цефалоспорины III внутримышечно+доксициклин ±метронидазол | Ампициллин/сульбактам+ доксициклин | Левифлоксацин или офлоксацин+метронидазол | Левифлоксацин или офлоксацин+метронидазол |

не обладает достаточной активностью в отношении грамотрицательных аэробов и гонококков. Возможно, именно этим объясняется ее низкая эффективность, установленная в ряде клинических исследований.

Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) в последние десятилетия достаточно активно использовались в гинекологии, однако сейчас место этих антибиотиков в терапии ВЗОМТ пересматривается. Клиническое значение для терапии ВЗОМТ имеет активность линкозамидов против неспорообразующих анаэробов — пептококков, пептострептококков, фузобактерий, бактероидов (включая большинство штаммов *B. fragilis*). Линкозамиды не активны в отношении грамотрицательных аэробов, хламидий и гонококков, а по антианаэробной активности уступают имидазолам — частота выделения анаэробов, устойчивых к клиндамицину, варьирует в пределах 0–13%.

Представители аминогликозидов обладают относительно узким спектром активности, клиническое значение имеет активность против грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.). Аминогликозиды не активны в отношении гонококков, аэробов и внутриклеточных возбудителей (хламидии, микоплазмы). В современных руководствах в качестве одной из альтернативных схем рекомендуется использование клиндамицина в комбинации с аминогликозидами; клиническая эффективность такой комбинации — 92%, а микробиологическая достигает 97% [41]. Однако следует принимать во внимание неблагоприятный профиль безопасности аминогликозидов, прежде всего — ототоксичность, вестибулотоксичность и нефротоксичность, что требует назначения их короткими курсами и ограничения их применения в амбулаторной практике. Линкозамиды, в свою очередь, достаточно часто вызывают развитие тяжелой нежелательной реакции — псевдомембранозного колита. Кроме того, схема линкозамид+гентамицин не обладает достаточной активностью в отношении хламидий и гонококков.

Оценка данных клинических исследований имеет не меньшее значение, чем учет фармакодинамики и фармакокинетики антимикробных препаратов. Особенность клинических исследований различных схем антимикробной терапии состоит в том, что большая их часть — довольно низкого качества и в них включено небольшое число пациентов (табл. 2).

В табл. 2 приведены данные мета-анализа, выполненного С. Walker (1999) и дополненного R. Sweet (2009); обобщены результаты рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности разных режимов антимикробной терапии ВЗОМТ, опубликованные в 1966–2006 гг. Наряду с данными мета-анализа в табл. 2 отражены результаты клинических исследований, опубликованных после

2006 г., в которых изучались фторхинолоны III и IV поколений при лечении ВЗОМТ [20, 25].

Как уже обсуждалось выше, отличительные особенности ВЗОМТ — полиэтиологичность, широкий спектр потенциальных возбудителей, что предопределяет 2 основные тенденции в проведении антибактериальной терапии: использование препаратов широкого спектра действия или комбинаций. Существует ряд авторитетных международных руководств по лечению ВЗОМТ, созданных учеными США, ВОЗ, стран Европейского содружества. Эти руководства практически полностью повторяют или в значительной степени базируются на руководстве Центров по контролю за инфекционными заболеваниями (CDC) США, последний пересмотр которого опубликован в 2007 г. [44]. Позволим себе провести сравнительный анализ североамериканских и российских рекомендаций по терапии ВЗОМТ (табл. 3). Как CDC, так и российские руководства выделяют 2 варианта лечения — с использованием парентеральных и пероральных режимов терапии. Очевидно, что инъекционное введение антибиотиков нужно использовать при более тяжелых инфекциях у пациенток, которым требуется госпитализация. Парентеральный и пероральные режимы использования антибиотиков не являются взаимоисключающими и часто

Таблица 4

Рекомендуемые дозы и длительность приема антибиотиков при ВЗОМТ

| Препарат | Дозировка |
|-------------------------|---|
| Амоксициллин/клавуланат | Внутривенно — 1000 мг/200 мг 3–4 раза в сутки, внутрь — 500 мг/125 мг 3 раза в сутки или 1000 мг/200 мг 2 раза в сутки, до 14 сут |
| Гентамицин | Внутривенно или внутримышечно — 5–6 мг/кг 1 раз в сутки |
| Доксициклин | Внутривенно — 100 мг 2 раза в сутки, внутрь — 100 мг 2 раза в сутки, до 14 сут |
| Клиндамицин | Внутривенно — 900 мг 3 раза в сутки, внутрь — 300 мг 4 раза в сутки, до 14 сут |
| Левифлоксацин | Внутривенно — 500 мг 1 раз в сутки, внутрь — 500 мг 1 раз в сутки, до 14 сут |
| Метронидазол | Внутривенно — 500 мг 3 раза в сутки, внутрь — 500 мг 2 раза в сутки, до 14 сут |
| Офлоксацин | Внутривенно — 400 мг 2 раза в сутки, внутрь — 400 мг 2 раза в сутки |
| Цефтриаксон | Внутримышечно — 0,25 г однократно |

представляют собой последовательные этапы ступенчатой терапии: после нормализации температуры тела и снижения выраженности признаков интоксикации возможен переход на прием антибиотиков внутрь.

Приводимые в отечественных и зарубежных рекомендациях дозировка, кратность и длительность применения отдельных антибиотиков не различаются (табл. 4).

Необходимо отметить, что некоторые препараты, широко представленные на фармацевтическом рынке США, Канады, отсутствуют или ограничено присутствуют на рынке России. В частности, это цефамидины (цефотетан), ампициллин/сульбактам, пробеницид. Поэтому прямой перенос рекомендаций CDC в клиническую практику в России невозможен. Касаясь длительности терапии, следует обратить внимание на ограничение по длительности использования аминогликозидов (гентамицина) – по современным представлениям, эти препараты не следует назначать более чем на 5–7 дней. Напротив, использование доксициклина в схемах терапии ВЗОМТ предусматривает достаточно длительное (по сравнению с терапией хламидийного уретрита или цервицита) назначение этого антибиотика – на 14 дней.

Несмотря на наличие в обоих вариантах рекомендаций сочетания клиндамицин+гентамицин, применение этой комбинации необходимо ограничить в силу очевидных недостатков антибиотиков, входящих в ее состав, и неадекватной активности в отношении хламидий и гонококков.

При сравнении видны и существенные различия между североамериканскими и российскими рекомендациями: они касаются прежде всего выбора конкретных антибиотиков и их комбинаций. В российских рекомендациях предлагаются комбинации препаратов, потенциально активные против всех возбудителей ВЗОМТ (за исключением пенициллин- и фторхинолонрезистентных гонококков). Парентеральные и пероральные режимы терапии различаются выбором пути введения и набором антибиотиков, что позволяет проводить последовательную ступенчатую терапию. Очевидно, что выбор антибиотиков в рекомендациях CDC несколько иной. Прежде всего обращает на себя внимание различие в наборе антибиотиков, рекомендуемых на стационарном и амбулаторном этапах лечения. Если комбинации парентеральных препаратов обладают спектром активности в отношении анаэробов, хламидий и в некоторой степени – грамотрицательных бактерий, то сочетания пероральных препаратов больше действуют на гонококки, хламидии и анаэробы (необязательный компонент терапии).

Объяснить такое несоответствие отечественных и зарубежных рекомендаций, на наш взгляд, можно несколькими обстоятельствами. Во-первых, существуют значительные различия в трактовке понятия ВЗОМТ в России и за рубежом. Во-вторых, различна сложившаяся практика оказания медицинской помощи: в России лечением ВЗОМТ занимаются в основном гинекологи, в Северной Америке неосложненные формы ВЗОМТ, как правило, лечат венерологи. В-третьих, как упоминалось выше, существуют значительные различия в спектре возбудителей ВЗОМТ в США и России; в частности, в России гонококки не играют такой большой роли в этиологии ВЗОМТ, как в США и Канаде. Поэтому режимы терапии ВЗОМТ, предлагаемые отечественными учеными, представляются более адаптированными к реальной российской клинической практике.

Чтобы изучить сложившуюся в 2008–2009 гг. практику терапии ВЗОМТ в Российской Федерации, мы провели од-

номоментное многоцентровое ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование в 13 центрах различных регионов РФ (Брянск, Владивосток, Калининград, Калуга, Киров, Курск, Мирный, Москва, Смоленск, Тюмень, Челябинск, Энгельс, Якутск). Был выполнен анализ 3786 первичных медицинских документов пациенток, обратившихся за медицинской помощью в амбулаторные и стационарные учреждения акушерско-гинекологического профиля; при этом в анализ включили 1174 первичных медицинских документа пациенток с ВЗОМТ. В ходе исследования выявлено, что в РФ для лечения острых ВЗОМТ использовались 45 antimicrobных препаратов из 17 групп. Наиболее часто при острых ВЗОМТ назначали метронидазол (32,7%), гентамицин (13,1%), доксициклин (5,2%), цефазолин (5,1%), ципрофлоксацин (4,9%), ампициллин (4,8%), нистатин (4,5%), цефтриаксон (4,2%), цефотаксим (3,5%), флуконазол (3,2%), пefлоксацин (3,2%), ко-амоксиклав (2,7%) и др. (12,9%). При лечении острых ВЗОМТ в РФ чаще всего использовали комбинацию гентамицин+метронидазол (7,5%), реже – ампициллин+гентамицин+метронидазол (5,2%), цефазолин+метронидазол (4,7%), пefлоксацин+метронидазол (4,6%), цефотаксим+метронидазол (4,1%), цефтриаксон+метронидазол (2,8%) и др. (71,1%).

Таким образом, ВЗОМТ – одна из наиболее распространенных групп инфекционных заболеваний, встречающихся у женщин репродуктивного возраста. При выборе antimicrobной терапии целесообразно выделять 4 группы возбудителей ВЗОМТ: 1) *Neisseria gonorrhoeae*; 2) *Chlamydia trachomatis*; 3) анаэробы; 4) грамотрицательные аэробные палочки. Отличительные особенности ВЗОМТ – полиэтиологичность, широкий спектр потенциальных возбудителей, что предопределяет 2 основные тенденции в проведении антибактериальной терапии: использование препаратов широкого спектра действия или применение их комбинаций. В существующих руководствах по лечению ВЗОМТ выделяют 2 варианта терапии: с использованием парентеральных и пероральных режимов терапии; инъекционное введение антибиотиков рекомендуется при более тяжелых инфекциях у пациенток, которым требуется госпитализация; после нормализации температуры тела и снижения выраженности признаков интоксикации возможен переход на прием антибиотиков внутрь. Наиболее универсальными режимами терапии являются комбинации ко-амоксиклав+доксициклин или левофлоксацин(офлоксацин)+метронидазол. В РФ неоправданно широко используются аминогликозиды, прежде всего гентамицин, и недостаточно активно применяются современные фторхинолоны (левофлоксацин) и ИЗП (ко-амоксиклав). В РФ в составе комбинированной терапии ВЗОМТ недостаточно широко используются и препараты, активные против хламидий и микоплазм, – доксициклин и макролиды.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

INFLAMMATORY DISEASES OF SMALL PELVIC ORGANS: MOOT POINTS IN THEIR THERAPY

Professor V. Rafalsky¹, MD; E. Dovgan¹; M. Ostroumova², Candidate of Medical Sciences

¹Smolensk State Medical Academy; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Small pelvic inflammatory diseases (SPID) are one of the most common gynecological conditions. Difficulties in choosing an antimicrobial therapy option for SPID are due to a wide range of causative agents and multi-etiology and to limited data on the spread of resistant strains. Antimicrobial therapy for SPID should be directed against the potential pathogens of SPID, which ensures the use of a combination of drugs and broad-spectrum agents.

Key words: inflammatory diseases of small pelvic organs, antibiotics, etiology, pharmacoepidemiology.