

ПОЧЕМУ АЗИТРОМИЦИН СЧИТАЕТСЯ ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

Соловьев А.М., Поздняков О.Л., Терещенко А.В.

Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Калуга, Россия

КГУ им. К.Э. Циолковского, Калуга, Россия

По данным ВОЗ урогенитальная хламидийная инфекция является самой распространенной бактериальной инфекцией, передаваемой половым путем (ИППП). Заболевания мочеполовой сферы, с которыми ассоциирована хламидийная инфекция, отличаются большим разнообразием. Особенности клинического течения этой инфекции (скудная симптоматика или ее полное отсутствие как у мужчин, так и у женщин) и трудности лабораторной диагностики приводят к несвоевременной обращаемости инфицированных лиц к врачам–специалистам.

В принятой в большинстве стран мира классификации болезней X пересмотра (МКБ–X) урогенитальная хламидийная инфекции подразделяется на:

1. хламидийную инфекцию нижних отделов (неосложненную)

– эндоцервицит

– уретрит

– цистит

– вульвовагинит

2. инфекцию верхних отделов мочеполового тракта (осложненную)

– эпидидимит

– воспалительные заболевания органов малого таза у женщин

– орхит

Кроме этого, в МКБ–X выделяют: хламидийную инфекцию аноректальной области, хламидийные фарингиты, а также хламидийную инфекцию других локализаций. Профессор А.Л. Машкиллейсон еще более 20 лет назад указывал на необходимость выбора тактики лечения с учетом клинической формы хламидийной инфекции и возможного наличия персистенции хламидий. Кроме того, для разработки индивидуального плана лечения важно учитывать такие факторы, как давность инфицирования, история предшествовавшего лечения, наличия сопутствующих патогенных и условно–патогенных инфекций. Успешное излечение хламидийной инфекции во многом зависит от выбора правильной тактики, поскольку ошибки на самом начальном этапе болезни, будь то диагностические ошибки или неадекватный выбор антибиотиков, могут привести к тому, что у больного возникнут серьезные осложнения.

К наиболее серьезным осложнениям хламидийной инфекции относят бесплодие у лиц обоего пола, болезнь Рейтера, перигепатит, пельвиоперитонит, патологию плода и послеродовую патологию у матери, а также некоторые другие тяжелые состояния, развитие которых может быть связано не только с хламидиями, но и с другими возбудителями.

Основным препаратом для лечения различных форм урогенитальной хламидийной инфекции вот уже более 10 лет является азитромицин. Такие авторитетные издания, как «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств», «Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем» (под редакцией академика РАМН, профессора А.А. Кубановой), «Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, и заболеваний кожи (протоколы ведения больных), изданных ЦНИКВИ, рекомендации ВОЗ, Центра по контролю заболеваемости США (CDC, 2004), Европейского Руководство по лечению инфекций, передаваемых половым путем (2001), относят азитромицин к препаратам выбора для лечения урогенитального хламидиоза.

Азитромицин был синтезирован в 1983 году. Новый препарат создали на основе эритромицина, но полученное в результате этого вещество с уникальной химической структурой и исключительными фармакокинетическими свойствами превзошло все показатели своего предшественника и стало первым представителем новой группы антибиотиков – азалидов.

Уникальность азитромицина базируется на его исключительной фармакокинетике. Азитромицин устойчив в кислой среде, благодаря чему хорошо всасывается после приема внутрь [Feise EF et al., 1990]. Одновременный прием с пищей уменьшает всасывание на 50%, поэтому препарат принимают за 1 час до или через 2 часа после еды. После приема пероральной дозы 500 мг биодоступность препарата составляет 37%, а максимальная концентрация в плазме (0,4 мг/л) достигается через 2–3 часа. Правда, этого недостаточно для достижения терапевтического эффекта при лечении инфекций, сопровождающихся бактериемией. В работе Комарова Р.В. с соавт. (2001) показано, что максимальная концентрация азитромицина в крови – 0,99 мкг/мл достигалась через 3 часа после приема 500 мг препарата, затем концентрации плавно снижались к 24 ч, в последующие сроки препарат в крови не определялся. Однако липофильность молекулы азитромицина обеспечивает, помимо высокого уровня всасывания в кишечнике, еще и отличное проникновение препарата в ткани. Быстрое проникновение азитромицина из крови в ткани обеспечивается также низким уровнем связывания азитромицина с белками крови, что дает возможность достигнуть быстрого терапевтического эффекта при инфекциях, поражающих клетки и ткани [Foulds G et al., 1990].

Данные об активности различных антибиотиков в отношении *S. trachomatis* представлены в таблице 1.

Различия в уровне активности антибиотиков довольно существенны. Однако клиническая значимость этих различий не ясна. В целом следует признать, что исследования *in vitro* позволяют лишь качественно выявлять наличие у антибиотиков некоей антихламидийной активности, и к приводимым данным о величинах МПК или о сравнении их между собой необходимо относиться с некоторой осторожностью [Сидоренко С.В., 2001]. Эффективность антибиотиков обычно оценивается путем сравнения активности в условиях

in vitro (это показатель МПК) и концентрации препарата в сыворотке крови. Эти сравнения могут приводить к ошибочным представлениям о реальной эффективности антибиотика. Для ее оценки необходимо принимать во внимание еще и концентрацию препарата в тканях и месте воспаления. Именно эти показатели азитромицина обеспечивают ему превосходство. В различных тканях концентрации азитромицина в десятки раз превышают концентрации в сыворотке крови (рис. 1). Для определения показаний к лечению азитромицином осложненного урогенитального хламидиоза особенно важно определение концентраций препарата в тканях мочеполовых органов – цервикальном канале, матки, фаллопиевых труб, предстательной железе. По данным Комарова Р.В. с соавт. (2001), концентрации азитромицина в секрете предстательной железы начинают определяться через 3 часа после приема, максимальные концентрации отмечены через 6 часов, в последующие сроки концентрации медленно снижались, причем через 3 дня сохранялись достаточно высокими (в 16,8 раз выше МПК *S. trachomatis*), хотя препарат в крови уже не определялся. Концентрации азитромицина в ткани предстательной железы нарастали, и максимальный уровень зарегистрирован через 24 часа, а через 72 часа было достигнуто равновесное состояние между концентрацией в секрете и ткани предстательной железы.

По данным LeBell M. et al. (1996), после однократного приема внутрь 1 г азитромицина его концентрации в ткани предстательной железы составили 5,31 мкг/г через 1 неделю (в 42,5 раза выше МПК) и 1,7 мкг/г через 2 недели (в 13,6 раза выше МПК). Примерно такие же соотношения были показаны при исследовании концентраций азитромицина в тканях матки и цервикального канала [Foulds G. et al., 1993; Worm A–M. et al., 1994; Страчунский Л.С. с соавт., 2002]. В эксперименте и исследованиях на животных было показано, что клинический и бактериологический эффект макролидных антибиотиков прямо зависит от времени превышения их концентраций над значениями МПК₉₀ возбудителей, причем условием положительного эффекта является превышение концентрациями МПК в течение, как минимум, 40% интервала дозирования. Учитывая, что по данным Комарова Р.В. и соавт. (2001) через 3 дня после приема концентрации азитромицина в секрете/ткани предстательной железы в 16,8 раз превышали значения МПК, и, принимая это значение времени за 40%, можно прогнозировать сохранение эффекта азитромицина в течение, как минимум, 7 дней после однократного приема. На основании полученных данных были разработаны методики применения азитромицина при осложненном и персистирующем хламидиозе короткими курсами с длительными интервалами между ними. Для антибактериальных препаратов важен не только уровень накопления в тканях, но и соотношение тканевых концентраций и значений МПК для возбудителей инфекций. Так, концентрации азитромицина в секрете и ткани предстательной железы, представленные выше (рис. 1), превышали МПК₉₀ для хламидий во все сроки наблюдения вплоть до 2–х недель (в исследовании LeBell M. et al. (1996)).

Накопление препарата в макрофагах и полиморфноядерных лейкоцитах и транспортировка его к месту воспаления дополняют нацеленное действие азитромицина в очаге инфекции. Концентрация препарата в месте воспаления в значительной степени превышает его концентрацию в здоровой ткани [Pukander J., 1990].

Способность азитромицина к проникновению внутрь клеток обеспечивают активное воздействие на внутриклеточные микроорганизмы, к которым относится *S. trachomatis*. При заболеваниях, вызываемых внутриклеточными патогенами, эффект лечения и скорость элиминации организма от возбудителя зависят от уровня концентраций антибиотика

внутри клеток (полиморфноядерные лейкоциты, макрофаги, клетки эпителия). Среди всех антибиотиков макролиды, и особенно азитромицин, характеризуются наибольшей способностью концентрироваться внутри клетки. Соотношение концентраций антибиотика внутри клетки и в экстрацеллюлярном пространстве составляет для него 40 и более. По этому показателю азитромицин превосходит не только эритромицин, но и другие полусинтетические макролиды [Фомина И.П. с соавт., 1996]. В эксперименте установлено, что азитромицин накапливается в лейкоцитах, с последующим медленным высвобождением. При этом соотношение внутри-/внеклеточных концентраций в полиморфноядерных лейкоцитах и макрофагах *in vitro* после 2 часов инкубации с антибиотиком составляет 79, превышая соответствующие показатели для эритромицина в 4–5 раз. Внутриклеточная концентрация азитромицина обнаруживается в течение 24 часов и более. Установлено также, что предварительная обработка клеток азитромицином не влияет на захватывающую, переваривающую и киллерную функции фагоцитов [McDonald P.J. et al., 1991]. К дополнительным важным свойствам азитромицина, способствующим быстрой реализации терапевтического эффекта, даже при коротких схемах применения, относится концентрация антибиотика в фибробластах, превращающихся в своеобразный резервуар, из которого препарат высвобождается в очаге инфекции [Glodue R.P. et al., 1990]. Еще одна важная характеристика азитромицина – продолжительный период полувыведения – 68 часов, который приводит к тому, что высокие уровни концентрации в месте инфекции, сохраняющиеся в течение продолжительного периода времени (до 10 дней), обеспечивают постоянное активное воздействие на патогенные микроорганизмы [Andriole V.T. 1990, Retsema J. et al., 1990]. Сокращение времени приема антибиотика при сохранении терапевтической эффективности очень важный принцип при амбулаторном лечении пациента. По данным различных авторов, только 65% больных полностью выполняют предписания врача. Почти половина лиц, получающих лечение как половые партнеры инфицированных пациентов, полноценно не выполняют режим терапии. По данным Grob P.R. (1992), в течение первых 3–5 дней лечения неисполнительность отмечается приблизительно в половине случаев, на 6–7 дни ее уровень возрастает до 71–81%. По этим причинам предпочтение отдается сегодня схемам лечения, предусматривающим однократный или, по крайней мере, не очень частый прием лекарств. Медленная элиминация азитромицина из организма, сохранение эффективных концентраций в очаге инфекции в течение 4–5 дней после прекращения лечения позволяют проводить укороченные курсы терапии, которые соответствуют по эффективности 10–дневным курсам лечения традиционными антибиотиками [Фомина И.П. с соавт., 1996]. Азитромицин остается единственным на сегодня антибиотиком однократного приема для лечения неосложненной хламидийной инфекции. Еще в 1993 году Lister P.J. et al. показали, что однократный прием 1,0 г азитромицина не уступает по эффективности 7–дневному курсу доксициклина. Большое удобство применения азитромицина для больных и возможность контроля за приемом однократной дозы со стороны медицинского персонала позволяют обеспечить практически 100%–е соблюдение режима лечения [Petitta A.B.S. et al., 1999].

Таким образом, по способности накапливаться в тканях и клетках, с последующим медленным высвобождением в течение нескольких суток, современные полусинтетические макролиды, в том числе азитромицин, превосходят все другие антибиотики [Girard A.E. et al., 1990].

Азитромицин метаболизируется в печени, причем 50% выделяется с желчью в неизмененном виде, около 6% выводится с мочой.

При приеме азитромицина могут наблюдаться побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея) и печени (повышение активности трансаминаз, холестаза, желтуха), а также аллергические реакции.

Механизм действия азитромицина, как и других макролидов, обусловлен влиянием на функцию бактериальных рибосом. Препарат связывается с 50S субъединицей рибосом и таким образом подавляет биосинтез белков микроорганизма, оказывая бактериостатическое действие. Бактерицидное действие препарата начинается в концентрациях, превышающих МПК в несколько раз.

Несмотря на представленные обширные данные, касающиеся фармакокинетики азитромицина, многие принципиальные аспекты взаимодействия хламидий и антибиотиков *in vitro* и *in vivo* остаются неясными. Поскольку хламидии являются внутриклеточными паразитами, оценка их антибиотикочувствительности возможна только на культуре клеток. Такие трудоемкие и уникальные тесты можно проводить далеко не во всех лабораториях. Например, в Москве эти исследования выполняются в медико-биологическом центре «Пастер». Лаборатория использует стандартизованную и хорошо изученную методику выявления хламидий в культуре клеток, а также обладает референсным штаммом хламидий, необходимым для контроля качества исследований. Однако четкой корреляции между результатами исследования чувствительности хламидий в культуре клеток и эффективностью лечения пока не установлено (возможно, из-за сложного и уникального жизненного цикла хламидий).

Кроме *C. trachomatis*, антимикробная активность азитромицина распространяется на грамположительную флору: *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы), различные виды стрептококков, за исключением штаммов, резистентных к макролидам, и энтерококков. Азитромицин активен в отношении грамотрицательной флоры: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и др. Азитромицин проявляет высокую активность в отношении иных, чем хламидии, инфекций, передающихся половым путем: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Haemophilus ducreyi*. *Mycoplasma hominis* в большинстве случаев резистентна к азитромицину.

Лечение больных хламидийной инфекцией нижних отделов урогенитального тракта

При лечении этой формы инфекции достаточно только адекватного курса антибактериальной терапии.

Основные препараты:

Азитромицин – однократный прием 1,0 г за 1 час до еды или через 2 часа после.

Доксициклин – 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Джозамицин по 500 мг 2 раза в сутки 10 дней.

Альтернативные препараты:

Эритромицин по 500 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней.

Рокситромицин по 150 мг 2 раза в сутки 7 дней.

Офлоксацин по 200–300 мг 2 раза в день 7 дней

Кларитромицин – по 250 мг 2 раза в сутки 7 дней.

По рекомендациям всех вышеупомянутых руководств основными препаратами для лечения этой формы инфекции являются доксициклин (7–дневный курс) и азитромицин (однократный прием). К преимуществам азитромицина перед доксициклином, помимо более высокой комплаентности лечения, относятся лучшая переносимость, а также возможность применения у подростков и беременных женщин. К недостаткам можно отнести более высокую стоимость лечения азитромицином. Однако согласно результатам фармакоэкономических исследований, проведенных CDC, более высокая стоимость азитромицина по сравнению с доксициклином компенсируется снижением затрат, связанных с лечением воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), эктопической беременностью и бесплодием. Применение азитромицина у женщин с отсутствием симптомов заболевания, но с положительными результатами тестов на хламидии позволяло сэкономить в 4 раза больше средств по сравнению со стоимостью лечения [Haddix A.C. et al., 1995].

Несмотря на общие требования, касающиеся использования в публикациях только международных названий препаратов, при описании эффективности применения лекарства, его переносимости представляется важным указывать, какой именно коммерческий препарат использовался в исследовании, потому что качество одних и тех же лекарств, выпускаемых различными производителями, может быть различно. Именно для получения такой информации многие фармацевтические компании проводят пострегистрационные испытания своей продукции, чтобы показать эффективность и переносимость именно своего продукта. Сегодня на российском фармацевтическом рынке представлено около десятка торговых форм азитромицина, выпускаемых различными компаниями, и желательно, чтобы практическим врачам была доступна информация о клинических результатах применения каждой из них.

В нашей работе представлены результаты клинического применения азитромицина, выпускаемого сербским концерном «Немофарм» под торговым названием «Хемомицин» и зарегистрированного в России в 2002 году. Сегодня накоплен уже более 4–х летний опыт использования этого препарата в клинической практике.

В исследовании Бутова Ю.С. с соавт. (2003) Хемомицин назначали в дозе 1,0 г однократно для лечения неосложненного хламидийного уретрита у 30 мужчин. Давность заболевания хламидийной инфекцией у всех больных не превышала 2 месяцев, все больные были с клиническими проявлениями переднего уретрита. В результате применения Хемомицина было достигнуто 100%–е этиологическое излечение (хламидий не выявили после лечения ни у одного пациента) и 97,3%–й клинический эффект (у 1 больного к 3–й неделе наблюдения сохранялись клинические признаки уретрита). Переносимость лечения была хорошей – ни одного побочного эффекта зарегистрировано не было.

Сталкиваясь с неудачами в лечении, некоторые скептики сомневаются в эффективности такого способа лечения хламидийной инфекции, как однократный прием азитромицина. Но в противовес этим сомнениям необходимо сказать, что более высокие показатели эффективности, достигаемые в ходе планируемых исследований, могут быть обусловлены тщательным подбором и обследованием пациентов. В широкой клинической практике

определенный процент неудач может быть связан с недостаточным обследованием больных и, как следствие, неадекватностью выбранной схемы терапии. Кроме этого, во многих руководствах подчеркивается, что однократный прием азитромицина в дозе 1 г лишь не уступает по эффективности 7–дневному курсу доксициклина, отнюдь не являясь абсолютно эффективным методом лечения всех больных хламидийной инфекцией.

Многие годы достоверных данных о выделении штаммов *S. trachomatis*, устойчивых к макролидам, не было. Первое достоверное сообщение о выделении от 3 пациентов штаммов *S. trachomatis*, в отношении которых МПК азитромицина была выше 4,0 мкг/л, было опубликовано в 2000 году [Somani J. et al., 2000]. Кроме устойчивости к азитромицину, у выделенных штаммов была выявлена также устойчивость к доксициклину и офлоксацину. Механизмы устойчивости *S. trachomatis* к макролидам пока не изучены, а ее выявление связано со значительными методическими трудностями. Механизм резистентности к азитромицину может быть генетически обусловлен метилированием рибосом бактерий, что препятствует связыванию азитромицина с субъединицами рибосом. При этом может наблюдаться перекрестная устойчивость к другим макролидам. Лечение больных хламидийной инфекцией верхних отделов урогенитального тракта

Представленные в первой части статьи данные убедительно свидетельствуют о хорошей тканевой фармакокинетике азитромицина – препарат в высокой степени накапливается в ткани и секрете предстательной железы и длительно там сохраняется, а наблюдаемые концентрации с большим запасом превышают значения МПК90 в отношении *Chlamydia trachomatis*. На основании полученных данных были разработаны методики применения азитромицина при осложненном и персистирующем хламидиозе короткими курсами с длительными интервалами между ними.

При лечении больных с данной клинической формой хламидийной инфекции используют все перечисленные выше антибиотики, но длительность их назначения должна быть более продолжительной, чем при неосложненных формах заболевания, и достигать 3–4 недель. Более удобен в этих случаях азитромицин – курс лечения состоит из 3 приемов по 1 г с интервалом в 1 неделю, что благодаря особенностям фармакокинетики этого антибиотика обеспечивает достаточно высокую его концентрацию в тканях на протяжении 3–х недель [Чеботарев В.В. с соавт., 2001; Кунгуров Н.В. с соавт., 2002]. Эта схема лечения (по 1,0 г на 1, 7 и 14 дни) была утверждена Министерством здравоохранения РФ для лечения осложненных и персистирующих форм хламидийной инфекции.

Накоплен достаточный опыт по использованию Хемомицина по данной методике для лечения осложненных форм урогенитального хламидиоза. Можно упомянуть 3 работы, в которых Хемомицин назначали по схеме пульс–терапии (по 1,0 г на 1, 7 и 14 дни) в комплексе с витаминами, иммуномодуляторами, ферментами, сосудистыми препаратами, физиотерапией и местным лечением 100 больным урогенитальным хламидиозом с тотальными уретритами, осложненными воспалением придаточных желез и/или простатитами, эндоцервицитами, эндометритами и болезнью Рейтера [Есенин А.А. с соавт., 2003; Шамина Г.Е. с соавт., 2004; Мушет Г.В. с соавт., 2005]. У 30 больных наблюдалось сочетание хламидийной с уреаплазменной и микоплазменной инфекциями и гарднереллами. В результате лечения элиминации хламидий удалось добиться у 93 из 100 больных (процент эффективности в исследованиях составил от 86,5 до 97,2%), клинического излечения у 90 из 100 (от 86,5 до 96,3%). Побочные эффекты в виде тошноты и болей в животе наблюдались у 4 больных (4%). В работе Охотниковой Л.А. с соавт. (2004) указывается на развитие дисбактериоза у 4 из 21 больного (19%).

В другом исследовании показана эффективность Хемомицина при лечении 27 подростков в возрасте от 15 до 17 лет с хламидийной инфекцией, сочетающейся с другими ИППП [Таха Т.В., 2006]. Лечение проводили по схеме: в первый день – 1 г однократно, последующие 4 дня – по 0,25 г 2 раза в день, курс лечения 5 дней, курсовая доза 3 г. Эффективность лечения составила 92,8%. Побочных эффектов не выявлялось.

К сожалению, во многих исследованиях авторы используют собственные классификации хламидийной инфекции и поэтому унифицировать такие исследования между собой и получить конкретное представление об эффективности лечения не представляется возможным. Это же происходит из-за применения при лечении хламидийной или смешанных инфекций одновременно или последовательно 2–3 различных антибиотиков. Кроме сложностей с оценкой эффективности действия каждого антибиотика в отдельности, такой подход к терапии нецелесообразен методически. Как показывают исследования, процент неудач лечения хламидийной инфекции при применении, к примеру азитромицина колеблется от 0 до 13%, то есть максимально только одному из 10 больных может потребоваться дополнительное назначение антибиотиков, а на практике их получают все 10 больных. Иногда оправданием назначения нескольких антибиотиков служит наличие смешанной инфекции, но правильней в этом случае подбор 1 антибиотика, активного в отношении всех участников микробной ассоциации. Например, при сочетании *C. trachomatis* с *U. urealyticum* или *M. genitalium* элиминации возбудителей можно добиться назначением азитромицина.

Лечение больных с осложненными формами хламидийной инфекции должно быть комплексным, поскольку процесс связан не только с наличием инфекции, но и с теми неблагоприятными последствиями, которые она вызывает при длительном течении болезни. Поэтому для достижения клинического излечения назначение антибактериальных препаратов в таких случаях должно сочетаться с комплексом противовоспалительных, симптоматических и физиотерапевтических мероприятий, выбор которых зависит от характера патологии.

В Европейском руководстве по ведению больных с хламидийной инфекцией, помимо основных рекомендаций азитромицина, как препарата выбора для лечения взрослых и детей, как альтернативного препарата для лечения беременных женщин, в качестве дополнительных показаний ему отдают предпочтение при подозрении на низкую исполнительность больного, при неспецифических уретритах, а также бессимптомных ВЗОМТ у женщин. Таким образом, уникальные фармакокинетические характеристики азитромицина – продолжительный период полувыведения, высокий уровень всасывания и устойчивость в кислой среде, способность этого антибиотика транспортироваться лейкоцитами к месту воспаления, высокая и продолжительная концентрация в тканях, возможность проникновения внутрь клетки, а также простые схемы применения, высокая клиническая эффективность и комплаентность лечения, низкая токсичность – делают его основным препаратом для лечения урогенитальной хламидийной инфекции.