

Рациональная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза

А.Л.Тихомиров

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова
Минздрава России

Резюме

Особенности этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) определяют необходимость использования высокоэффективной антибактериальной терапии, при этом избегая полипрагмазии для повышения комплаентности, особенно при назначении эмпирического лечения при неосложненных ВЗОМТ. В статье представлены данные об эффективности фторхинолона нового поколения – препарата Авелокс® (моксифлоксацин) в монотерапии генитальных микстинфекций.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, фторхинолоны, моксифлоксацин, полипрагмазия, комплаентность.

Rational therapy of pelvic inflammatory disease

A.L.Tikhomirov

Summary

Features of the etiology and pathogenesis of the pelvic inflammatory diseases (PID) determine the dire need for antibiotic therapy, while avoiding polypharmacy in order to improve compliance, particularly in the prescription of the empirical treatment of uncomplicated PID. The article presents data on the effectiveness of a new generation fluoroquinolone – drug Avelox® (moxifloxacin) in monotherapy genital mixed infection.

Key words: pelvic inflammatory diseases, fluoroquinolones, moxifloxacin, polypharmacy, patient compliance.

Сведения об авторе

Тихомиров Александр Леонидович – проф., д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: tikbomiroval@yandex.ru

Больные с воспалительными заболеваниями составляют 60–65% всех гинекологических пациентов, при этом именно воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются самой частой причиной негормонального бесплодия, эктопических беременностей, невынашивания беременности, различных заболеваний и пороков развития у плода [1].

Риск развития ВЗОМТ зависит от сексуальной активности женщины, частоты смены партнера, возраста, способа контрацепции, инвазивных гинекологических вмешательств. ВЗОМТ редко встречаются во время беременности, в перименопаузальном и постменопаузальном периодах [2]. Если же ВЗОМТ возникают у женщин этих групп, то наиболее часто являются вторичными или распространяющимися из других очагов интраабдоминального воспаления, к примеру, вследствие разрыва аппендикулярного абсцесса [3].

Поражение верхних отделов полового тракта при ВЗОМТ характеризуется чаще всего инфицированием клеток эндосальпинкса, которые выстилают маточные трубы. Инфекция может ограничиваться трубами (сальпингит) или затрагивать также и яичники (сальпингоофорит). Следствием инфекционного поражения является разруше-

ние нормальной структуры и репродуктивных органов на макро- и микроуровне. Даже незначительный процесс может приводить к функциональным нарушениям. Выраженное воспаление, затрагивающее интраперитонеальные структуры, ведет к образованию tuboovarialного абсцесса, что приводит к полному разрушению нормальной структуры и функции репродуктивных органов.

Основной спектр микроорганизмов, ответственных за возникновение воспалительных заболеваний верхнего отдела репродуктивного тракта, представлен следующими возбудителями: хламидии, гонококки, микоплазмы, уреоплазмы, факультативная и облигатная анаэробная флора нижних отделов полового тракта и другие грамположительные и грамотрицательные анаэробные и аэробные бактерии [4]. По нашим данным, при обследовании 300 пациенток с ВЗОМТ в условиях гинекологического отделения *Chlamydia trachomatis* обнаруживалась в 19,3% случаев, *Neisseria gonorrhoeae* – 10,69%, *Ureaplasma parvum* – 25%, *U. urealyticum* – 3,8%, *Mycoplasma genitalium* – 11,8%, *M. hominis* – 17,63%; *Gardnerella vaginalis* – 16,25%, *Escherichia coli* – 32,3%, *Streptococcus* spp. – 22%, *Enterococcus faecalis* – 13,2%, *Staphylococcus* spp. – 9,8%, другие анаэробы – 24,6% наблюдений. В 20% случаев ВЗОМТ очевидных возбудите-

Активность Авелокса в отношении основных возбудителей при ВЗОМТ (эндометрит, сальпингит, параметрит, оофорит) [10]

	<i>C. trachomatis</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>M. genitalium</i>	<i>U. urealyticum</i>	Анаэробы
Моксифлоксацин (Авелокс®)	+++	+++	+++	+++	++
Амоксициллин/клавуланат	-	++	-	-	+++
Доксициклин	+++	++	++	++	+
Цефтриаксон	-	+++	-	-	-
Офлоксацин	++	++	++	+	-
Азитромицин	+++	++	+++	+++	-
Джозамицин	+++	+	+++	+++	-
Метронидазол	-	-	-	-	+++

Примечание: +++ – высокая активность, подтвержденная клиническими данными; ++ – хорошая активность, подтвержденная клиническими данными; + – низкая активность антимикробных препаратов; - – отсутствие клинически значимой активности [7].

лей выявить не удастся. Сочетание хламидий с гонококком отмечается у 33,7% пациенток, с микоплазмами – 19,1%. Одновременно 3 разные инфекции встречаются у 10,6%, 4–5 инфекций – 5,6%.

Предполагается, что в начале патологического процесса лишь один инфекционный агент инициирует воспалительный процесс, изменяет функционирование локальных иммунных механизмов, подготавливая тем самым благоприятную почву для ассоциаций с другими микроорганизмами. Одной из причин формирования микстинфекций может являться неэффективность первоначальной эмпирической антибактериальной терапии. Неправильно подобранный препарат (препараты), не перекрывающий всего спектра возможных возбудителей ВЗОМТ, или поддельный, не содержащий достаточного количества активного вещества, неверный режим дозирования, недостаточная кратность приема или продолжительность терапии, небрежность пациента в процессе лечения – все это может приводить лишь к формированию микробных ассоциаций, трудно поддающихся антибактериальной терапии.

Поэтому при выборе терапии урогенитальной инфекции необходимо руководствоваться данными об эффективности антибактериальных препаратов – АБП (не ниже 95%), учитывать наличие полимикробной флоры, исключать элемент полипрагмазии.

Фторхинолоны характеризуются широким спектром действия и обладают высокой активностью против основных возбудителей, встречающихся в акушерско-гинекологической практике: грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных возбудителей, микобактерий, микоплазм, хламидий и др. Фторхинолоны оказывают системное действие при генерализованных инфекциях, обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь и оптимальной фармакокинетикой, которая обеспечивает высокие бактерицидные и необходимые терапевтические концентрации препаратов в очаге инфекции. Высокие концентрации фторхинолонов определяются в органах брюшной полости и перитонеальной жидкости, легочной ткани, интерстициальной жидкости, а также в тканях женских половых органов. Фторхинолоны хорошо проникают в полиморфно-ядерные нейтрофилы, макрофаги, альвеолярные макрофаги, где их концентрации в 2–12 раз превышают внеклеточные. Активное проникновение фторхинолонов в клетки макроорганизма имеет важное значение при лечении инфекций с внутриклеточной локализацией (хламидийная и микоплазменная). Оптимальные фармакокинетические характеристики фторхинолонов (быстрое всасывание из желудочно-кишечного тракта, длительное пребывание в организме, хорошее проникновение в органы, ткани и клетки, элиминация почечным и внепочечным путем, большой объем распределения, низкое связывание с сывороточными белками) обеспечивают высокую эффективность препаратов при применении внутрь. Важной особенностью фторхинолонов является медленное развитие устойчивости по сравнению с другими классами антибиотиков. Фторхинолоны часто активны в отношении штаммов, устойчивых к другим классам антимикробных препаратов, в том числе и к традиционно применяющимся в урогинекологической практике. Фторхинолоны обладают выраженным постантибиотическим эффектом, относительно низкой токсичностью. Отмечена хорошая переносимость большими. Учитывая проблемы резистентности [5], необходимо сказать, что фторхинолоны – одна из наиболее динамично развивающихся групп АБП.

Особенность действия

Мишенью действия фторхинолонов являются бактериальные топоизомеразы – топоизомераза IV и топоизомераза II (ДНК-гираза).

Топоизомераза IV осуществляет разрезание на отдельные хромосомы формирующуюся в ходе репликации линейную молекулу ДНК. Одна из основных функций ДНК-гиразы заключается в снятии напряжения, возникающего впереди репликационной вилки в результате расплетения двойной спирали ДНК в ходе репликации. Ключевым моментом в действии фторхинолонов становится образова-

Рис. 1. Монотерапия Авелоксом ВЗОМТ по клинической и бактериологической эффективности сопоставима с комбинированной терапией тремя АБП.

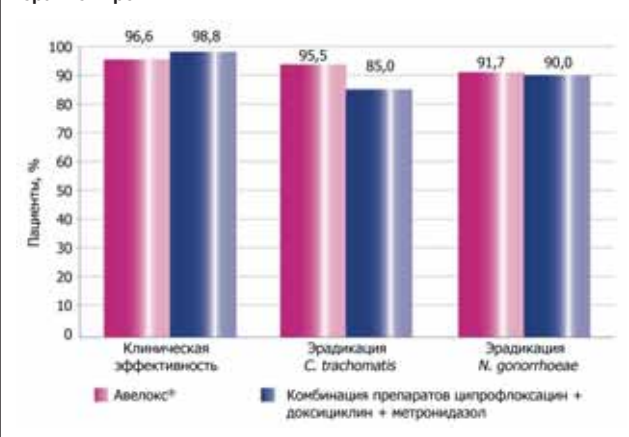


Рис. 2. Снижение частоты побочных эффектов при монотерапии Авелоксом.



Рис. 3. Приверженность пациентов лечению Авелоксом 1 раз в сутки по сравнению с приемом АБП 2 и 3 раза в день.



ние трехкомпонентного комплекса «бактериальная ДНК-фермент-фторхинолон», который предотвращает репликацию бактериальной ДНК, и в результате того, что топоизомеразы не обладают расщепляющей активностью, происходит разрушение молекулы ДНК. Уровень антибактериальной активности хинолонов определяется степенью их сродства к ферментам топоизомеразам. Основное направление в совершенствовании фторхинолоновых препаратов – разработка соединений с большим сродством к топоизомеразам; главный механизм устойчивости к фторхинолонам – изменение структуры топоизомераз в результате мутаций в соответствующих генах, следствием чего являются аминокислотные замены в молекулах ферментов. Частота возникновения мутаций и формирование устойчивых штаммов возможны лишь в результате селекции на фоне действия препаратов. Считают, что такие фторхинолоны, как моксифлоксацин, обладающие приблизительно одинаковым сродством к обоим топоизомеразам, в наи-



Антибактериальная терапия в гинекологии без ошибок и экспериментов

- Широкий спектр противомикробного действия (грамположительные, грамотрицательные, атипичные возбудители, анаэробы)
- Высокая активность против хламидий и генитальных микоплазм*
- Лучшая переносимость по сравнению с комбинированной терапией**
- Удобный прием – 1 раз в день



Краткая инструкция по Авелоксу®. Международное непатентованное название: моксифлоксацин. Лекарственная форма: раствор для инфузий, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 250 мл инфузионного раствора содержат в качестве активного вещества моксифлоксацина гидрохлорида 436 мг, что эквивалентно 400 мг моксифлоксацина. 1 таблетка содержит моксифлоксацина гидрохлорида 436,8 мг (соответствует 400 мг моксифлоксацина). **Показания к применению.** Для таблеток: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами: острый синусит; обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, включая внебольничную пневмонию, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам, неосложненные и осложненные инфекции кожи и подкожных структур (включая инфицированную диабетическую стопу); осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы, неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (включая сальпингиты и эндометриты). **Противопоказания:** гиперчувствительность к моксифлоксацину, другим хинолонам или любому другому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания, наличие в анамнезе патологии сухожилий, развившейся вследствие лечения антибиотиками хинолонового ряда; изменения электрофизиологических параметров сердца, выражающиеся в удлинении интервала QT (врожденные или приобретенные документированные удлинения интервала QT, электролитные нарушения, особенно некорректированная гипокалиемия, клинически значимая брадикардия, клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, наличие в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой), одновременный прием с другими препаратами, удлиняющими интервал QT, врожденная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, нарушения функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью), повышение содержания трансаминаз (более чем в пять раз выше верхней границы нормы). **С осторожностью:** при заболеваниях ЦНС (в т.ч. подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорог и снижающих порог судорожной активности; у пациентов с потенциально проаритмическими состояниями, такими, как острая ишемия миокарда, особенно у женщин и пациентов пожилого возраста; при миастении gravis; при циррозе печени; при одновременном приеме с препаратами, снижающими содержание калия, у пациентов с генетической предрасположенностью или фактическим наличием дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. **Рекомендуемый режим дозирования:** 400 мг 1 раз в день при любых инфекциях. Продолжительность лечения определяется локализацией и тяжестью инфекции, а также клиническим эффектом. **Побочное действие:** тошнота, рвота, диарея, боли в животе, головкружение, головная боль, грибковые суперинфекции, удлинение интервала QT у больных с сопутствующей гипокалиемией, повышение активности «печеночных» трансаминаз, реакции в месте инъекции/инфузии. **Регистрационный номер:** ПН12034/01 (таблетки), ПН12034/02 (раствор для инфузий). **Актуальная версия инструкции от 04.09.2013 (таблетки), от 03.09.2013 (раствор для инфузий).** Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

* Bebear CM, de Barbeyrac B, Pereyre S, Renaudin H, Clerc M, Bébéar C. Activity of moxifloxacin against the urogenital mycoplasma *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis*. Clin Microbiol Infect 2008

** Ross JDC, Cronje HS, Paskowski T et al. Moxifloxacin versus ofloxacin plus metronidazole in uncomplicated pelvic inflammatory disease: results of a multicentre, double-blind, randomized trial. Sex Transm Infect 2006; 82: 446-51

ЗАО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02
www.bayerpharma.ru



Science For A Better Life

меньшей степени способствуют селекции устойчивости. Это связано с тем, что мутации для формирования устойчивого штамма должны произойти одновременно в генах обоих ферментов, вероятность же двух мутаций существенно ниже (10^{-7} – 10^{-10}), чем одиночных. По химической структуре моксифлоксацин (Авелокс®) отличается от других представителей группы фторхинолонов. Установлено, что добавление в структуру молекулы моксифлоксацина метоксигруппы в положении С8 увеличивает активность моксифлоксацина и снижает образование резистентных мутантных штаммов грамположительных бактерий. Присоединение бициклоаминовой группы в положении С7 предупреждает развитие активного эффлюкса, механизма резистентности к фторхинолонам [6]. При этом моксифлоксацин сохраняет характерную для фторхинолонов высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий. Большое клиническое значение имеет антианаэробная активность препарата. Авелокс®, ингибируя ферменты топоизомераз II и IV, проявляет бактерицидный эффект на уровне минимальных подавляющих концентраций. In vitro минимальная подавляющая концентрация моксифлоксацина для 90% выделенных штаммов *C. trachomatis* составляет 0,06–0,12 мг/л, *M. hominis* – 0,06 мг/л, *U. urealyticum* – 0,25 мг/л, причем в отношении хламидий значения его минимальной подавляющей и минимальной бактерицидной концентрации совпадают.

В разных исследованиях in vitro были получены убедительные данные о высокой активности моксифлоксацина в отношении основных возбудителей ВЗОМТ. Так, его активность в отношении анаэробных микроорганизмов сопоставима с таковой у метронидазола и в зависимости от концентрации составляет 91–96%. При этом активность Авелокса против анаэробов оказалась в 16 раз выше, чем у таких широко применяемых антибиотиков, как ципрофлоксацин, офлоксацин и цефокситин. В концентрации 0,5 мг/л активность моксифлоксацина в отношении к разным штаммам микоплазм достигает 100% [7]. В клинических исследованиях также доказана высокая эффективность моксифлоксацина против *M. genitalium*, даже в случае предшествующей неудачной терапии азитромицином или офлоксацином [Jernberg E, Moghaddam A, Moi H. Int J STD AIDS. 2008 Oct; 19 (10): 676–9]. По сравнению с другим представителем группы фторхинолонов – офлоксацином, моксифлоксацин оказался наиболее активным in vitro в отношении 44 изученных штаммов *C. trachomatis* [7]. Показано, что по активности в отношении хламидий моксифлоксацин превосходит такие макролиды, как эритромицин и азитромицин [8] (см. таблицу). Авелокс® на 40% связывается с белками плазмы (в основном с альбумином) и быстро распределяется по тканям, создавая бактерицидную концентрацию практически во всех системах организма и поддерживая ее в течение суток. Биодоступность моксифлоксацина при пероральном приеме составляет не менее 90%. После однократного применения максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в среднем через 0,5–4 ч, период полувыведения – 12–14 ч, что обуславливает прием Авелокса 1 раз в сутки [9]. Такой режим приема определяет высокий комплаенс. По обобщенным литературным данным, охватывающим более 5 тыс. пациентов, отмечена хорошая переносимость препарата.

Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ВЗОМТ 2012 г. моксифлоксацин является единственным антибиотиком, рекомендованным к применению в монотерапии воспалительных заболеваний органов малого таза легкой и средней степени тяжести.

Благодаря широкому спектру активности моксифлоксацина, действующего на большинство возбудителей заболеваний мочеполовой сферы, он может быть хорошей альтернативой традиционным двух-трехкомпонентным схемам лечения. При терапии неосложненных ВЗОМТ моксифлоксацин (400 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней) сравним по клинической эффективности (на 96,6 и 98%) с комбинацией ципрофлоксацина (500 мг однократно), доксициклина (100 мг 2 раза в сутки) и метронидазола (400 мг 3 раза в сутки) в течение 14 дней [8] (рис. 1). При этом бак-

териологическая эффективность моксифлоксацина была выше, чем в группе сравнения (92,5 и 88,2% соответственно). Кроме этого, Авелокс® дает клинически значимый постантибиотический эффект.

Данные многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования MAIDEN, в ходе которого эффективность и переносимость моксифлоксацина в таблетках (в дозе 400 мг в сутки; n=275), назначаемого пациенткам с неосложненными ВЗОМТ в режиме монотерапии, сравнивали с широко применяемой в практике комбинацией офлоксацина (в дозе 400 мг 2 раза в сутки) и метронидазола (в дозе 500 мг 2 раза в сутки; n=289).

При равнозначной клинической и бактериологической эффективности обеих указанных схем монотерапии моксифлоксацином характеризовалась лучшим профилем безопасности и переносимости: количество побочных эффектов было меньшим, чем при использовании комбинации офлоксацина и метронидазола [11].

Отсутствие клинически значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами делает возможным при необходимости использование Авелокса в комбинированных схемах лечения (рис. 2).

Авелокс® также обеспечивает высокую приверженность лечению благодаря удобству применения 1 раз в сутки [11, 12] (рис. 3).

Таким образом, Авелокс® – это высокоэффективная и удобная монотерапия неосложненных ВЗОМТ без ошибок и экспериментов, прямо направленная против аэробного и анаэробного компонентов полимикробной флоры, которую чаще всего выделяют у больных с инфекциями малого таза. Лечение Авелоксом может использоваться эмпирически в амбулаторных условиях при минимальных критериях ВЗОМТ.

Литература

1. Department of health and human services, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. Morbidity Mortality Weekly Report Recommendations Reports 2006; 55 (RR-11).
2. Стратегия в области репродуктивного здоровья. Материалы ВОЗ. Женева, 2006.
3. Тихомиров АЛ, Сарсания С.И. Современные принципы профилактики и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов в оперативной и неоперативной гинекологии. Методич. пособие. М., 2005.
4. Jeffrey F. Peipert, Genital Chlamydial Infections. NEJM, 2003.
5. Еришов Г.В., Бочкарев Д.Н. и др. Этиологическая структура и резистентность возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Клини. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2004; 6 (2): 201–3.
6. Халдин А.А. Негонкокковые урогенитальные инфекции и заболевания репродуктивной системы: терапевтическое применение моксифлоксацина. Фарматека. 2004; 1.
7. Bebear CM, de Barbeyrac B, Pereyre S et al. Activity of moxifloxacin against the urogenital mycoplasma *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis*. Clin Microbiol Infect. 2009; 20: 690–5.
8. Heystek and Ross. Int J STD & AIDS 2009; 20: 690–5.
9. Козлов П.С. Краткий справочник по антимикробной терапии. МАКМАХ, 2010.
10. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines I. J STD 2002; 4.
11. Ross JDC, Cronje HS, Paskowski T et al. Moxifloxacin versus ofloxacin plus metronidazole in uncomplicated pelvic inflammatory disease: results of a multicentre, double-blind, randomized trial. Sex Transm Infect 2006; 82: 446–51.
12. Lior C et al. J Antimicrob Chemother 2009; 63: 396–9.

*