

© А. А. Хрянин, О. В. Решетников, 2011  
УДК 616.97-085

**А. А. Хрянин<sup>1</sup>**  
докт. мед. наук

**О. В. Решетников<sup>2</sup>**  
докт. мед. наук

<sup>1</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск;  
Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов, Новосибирск

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт терапии, Новосибирск

## Современные подходы к оптимизации антимикробной терапии инфекций, передаваемых половым путем, с использованием фармакокинетических и фармакодинамических параметров

**В статье с позиции доказательной медицины, современных согласительных рекомендаций, фармакокинетических и фармакодинамических параметров антибактериальных препаратов рассмотрено использование противомикробных лекарственных средств в лечении инфекций, передаваемых половым путем.**

**Ключевые слова:** сифилис, гонорея, уrogenитальный хламидиоз, Бензилпенициллин, Цефтриаксон, Азитромицин

В настоящее время для лечения многих инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), установлены определенные классы антибиотиков. Уже определены наиболее оптимальные представители этих классов, которые являются рекомендуемыми средствами в лечении этих инфекций с позиции принципов доказательной медицины. Как известно, в основе доказательной медицины (Evidence-based medicine, или медицина, основанная на доказательствах) лежит технология поиска, анализа, обобщения и применения медицинской информации, позволяющая принимать оптимальные клинические решения в реальной медицинской практике. Этим самым доказательная медицина регламентирует способы получения, критической оценки и практического использования самых надежных фактов на основе современного развития медицинских технологий. Информация, которую врач получает из более научно

обоснованных публикаций (рандомизированные плацебо-контролируемые многоцентровые исследования, метаанализы, систематические обзоры и так далее), является на сегодняшний день самой достоверной.

Так, например, в последние десятилетия основными антибактериальными препаратами в лечении гонореи являются цефалоспорины, среди которых первое место занимает Цефтриаксон. Имеется целый ряд консенсусов (ВОЗ, Руководство по лечению ИППП (CDC), Европейское руководство по лечению ИППП, Клинические рекомендации РОВД), которые настоятельно регламентируют использование Цефтриаксона в качестве основного препарата для лечения гонококковой инфекции [1–4]. Поскольку в мире проведены рандомизированные контролируемые исследования, в результате которых доказана 99–100 % микробиологическая и клиническая эффективность Цефтриаксона в отношении гонококковой инфекции и практически не выявлено штаммов *N. gonorrhoeae*, резистентных к Цефтриаксону, в случае неосложненной гонореи теоретически можно не

Алексей Алексеевич Хрянин  
e-mail: khryanin@mail.ru

проводить лабораторный контроль излечения. Крайне малое количество пациентов возвращаются с сохраняющимися жалобами после лечения, что можно объяснить как реинфекцией, так и наличием сопутствующих ИППП.

Таким образом, рациональным подходом в лечении неосложненной гонококковой инфекции является использование лекарственного средства (Цефтриаксона), которое имеет убедительное обоснование с позиции принципов доказательной антимикробной терапии.

Сопоставление клинического эффекта антибактериальной терапии в зависимости от противомикробных и фармакокинетических свойств антибиотика показало, что для бета-лактамов (пенициллинов, цефалоспоринов, монобактамов и карбапенемов) достижение в очаге инфекции концентрации антибиотика, которая 4 раза выше минимальной подавляющей концентрации (МПК), приводит к максимальной элиминации возбудителя. Дальнейшее повышение концентрации антимикробного препарата не ведет к увеличению его противомикробной активности [5]. Данная закономерность характерна для препаратов с время-зависимым эффектом. Важнейший фармакодинамический параметр для них — время ( $T$ ), в течение которого концентрация препарата превышает МПК ( $T > \text{МПК}$ ).

Исходя из этого, целью режимов дозирования пенициллинов, как представителей антибактериальных препаратов с время-зависимой антимикробной активностью, является длительное поддержание в сыворотке крови и, особенно, в очаге инфекции концентрации выше МПК для возбудителя заболевания.

При этом необязательно, чтобы уровень антимикробного препарата был выше МПК в течение всего интервала между дозами, достаточно, чтобы такая концентрация сохранялась в течение 40–60 % временного интервала. Повысить  $T > \text{МПК}$  можно сокращением промежутков между введениями либо увеличением продолжительности инфузии (метод постоянной инфузии бета-лактамов, в том числе Пенициллина [6], показал эффективность и преимущество при целом ряде патологических состояний). Применение же антимикробного препарата в максимальных дозах, вопреки распространенному мнению, не приводит к получению более выраженного клинического эффекта.

Например, разовая доза Бензилпенициллина, рекомендуемая для терапии первичного,

вторичного, третичного, раннего и позднего скрытого сифилиса (1 млн ЕД [7]), является среднетерапевтической для чувствительных микроорганизмов. Через 6 ч после ее введения происходит снижение уровня Бензилпенициллина в сыворотке крови ниже среднетерапевтической концентрации, то есть  $< 0,2$  ЕД/мл. Как известно, *T. pallidum* до настоящего времени остается универсально чувствительной к бета-лактамам. Угнетение роста данного микроорганизма наблюдается при концентрациях Бензилпенициллина порядка 0,01–0,1 ЕД/мл. Отдельные штаммы еще более чувствительны к действию антибиотика, то есть их МПК  $< 0,01$  ЕД/мл [8].

Таким образом, при режиме дозирования Бензилпенициллина 1 млн ЕД 4 раза в сут, условия, необходимые для эрадикации возбудителя сифилиса, выполняются. Терапия нейросифилиса закономерно требует более высоких доз препарата, так как поддержание концентрации выше МПК не только в сыворотке крови, но и в очаге инфекции в данном случае затруднительно из-за ограничения проникновения антибиотика в пораженную ткань.

Многие макролиды также имеют время-зависимую бактерицидную активность, то есть предиктором их микробиологической и клинической эффективности является  $T > \text{МПК}$ . Азитромицин, являющийся единственным представителем азалидов, в отличие от других макролидов, относится и к группе антимикробных препаратов с концентрация-зависимой активностью. Основным параметром, определяющим его эффективность, считается величина отношения площади под фармакокинетической кривой (ПФК) «концентрация–время» к МПК (ПФК/МПК). Азитромицин характеризуется высоким внутриклеточным и тканевым проникновением и длительным сохранением высоких концентраций в воспаленных тканях, что очень важно с клинической точки зрения, так как это позволяет оптимизировать значение ПФК/МПК не только в отношении чувствительных (МПК  $< 2$  мг/л), но и устойчивых микроорганизмов. Уникальные фармакокинетические свойства Азитромицина, обуславливающие его накопление в лизосомах фагоцитирующих клеток, позволяют формировать высокие терапевтические концентрации в фаголизосомах и цитоплазме клеток — основной среде обитания *Chlamydia trachomatis*.

В настоящее время Азитромицин — единственный макролидный антибиотик, включен-

ный в рекомендуемые схемы лечения урогенитальной хламидийной инфекции ведущими мировыми организациями, имеющий высочайший уровень убедительности доказательств [9]. Согласно новым Европейским рекомендациям (2010 г.) по ведению больных с урогенитальной хламидийной инфекцией (включая беременных), препаратом выбора является Азитромицин в дозе 1 г однократно.

Для лечения осложнений, вызванных *Chlamydia trachomatis*, например воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), используют особую лекарственную форму Азитромицина — лиофилизат для приготовления раствора для внутривенных инфузий (500 мг).

Как известно, изучение фармакокинетических и фармакодинамических параметров антибактериальных препаратов дает возможность выбирать оптимальные режимы дозирования и способы введения для повышения эффективности терапии инфекций, вызванных и чувствительными, и резистентными штаммами микроорганизмов. Так, после внутривенного введения Азитромицина скорость увеличения тканевых концентраций несколько выше, чем при пероральном приеме. Установлено, что концентрация Азитромицина через 17 ч после однократного приема 500 мг обеспечивает высокие и стабильные концентрации в тканях и средах репродуктивных органов: яичниках — 2,7 мкг/г, матке — 3,5 мкг/г и маточных трубах — 3,3 мкг/г [10, 11]. Поэтому при ВЗОМТ рекомендуемой является ступенчатая схема лечения Азитромицином: 500 мг (внутривенно) — 2 дня, далее 250 мг (перорально) до 7 дней [12, 13]. В другом сравнительном рандомизированном исследовании была изучена эффективность комбинаций «Цефтриаксон + Доксициклин» и «Цефтриаксон + Азитромицин» для лечения ВЗОМТ у небеременных женщин. Пациентки получали 250 мг Цефтриаксона в/м и были рандомизированы либо в группу терапии Доксициклином в дозе 200 мг/сут, либо в группу лечения Азитромицином 1 г/нед. Курс лечения составил 14 дней. Эффективность терапии у пациенток, полностью завершивших лечение в соответствии с протоколом, составила 98,2% (56 из 57 пациенток) и 85,7% (42 из 49 пациенток) в группах применения Азитромицина и Доксициклина, соответственно [14].

Таким образом, в монорежиме или в составе комбинированной терапии Азитромицин обеспечивает менее длительную и более удобную

схему терапии по сравнению со стандартным лечением ВЗОМТ. Поэтому перспективным и необходимым представляется включение Азитромицина в схемы лечения ВЗОМТ, поскольку этот препарат активен в отношении основных возбудителей и обеспечивает быстрое создание терапевтической концентрации в очаге воспаления [13–15].

Для профилактики полипрагмазии, существенно влияющей не столько на покупательную способность пациента (учитывая необходимость приобретения дорогостоящих импортных препаратов), сколько на пропорциональное увеличение побочных эффектов и, самое главное, непредсказуемое взаимодействие медикаментов разных химических групп, необходим поиск препаратов, одновременно влияющих на разные патогены, а также на разные звенья патогенеза и патофизиологии заболевания. Реальной иллюстрацией этого тезиса является новый подход к урогенитальной патологии, вызванной сочетанной хламидийной и микоплазменной инфекциями.

## Сумамед®

азитромицин

таблетки 500 мг, 125 мг  
капсулы 250 мг  
порошок для приготовления суспензии  
для приема внутрь 200 мг/5 мл, 100 мг/5 мл  
лиофилизат для приготовления  
раствора для инфузий, 500 мг

...для безопасного будущего



Инфекции,  
передаваемые  
половым  
путем

Международный стандарт  
антибактериальной терапии

Регистрационные удостоверения: П№015662/02; П№015662/03; П№015662/04; П№011923/01.

За дополнительной информацией обращаться:  
ООО «Тева» 119049, Москва  
ул. Шаболовка, д.10, стр.2, бизнес-центр «Конкорд»  
тел. +7 495 644-22-34, факс +7 495 644-22-35/36  
E-mail: info@teva.ru, Интернет: www.teva.ru  
ООО «ГЛИВА РУС» входит в Группу компаний Teva

live  
your  
life

TEVA

В 2010 г. Европейские стандарты по лечению ИППП включили рекомендации по лечению воспалительных заболеваний, обусловленных *M. genitalium*. Впервые наличие признаков данной инфекции приравнивается к возбудителям ИППП. При этом только Азитромицин рекомендован для лечения *M. genitalium* —

1 г однократно или по 500 мг в первый день и по 250 мг в последующие 4 сут [15].

Таким образом, Азитромицин — единственный препарат, рекомендованный Европейским руководством по лечению ИППП для эрадикации сочетанной урогенитальной инфекции, вызванной *C. trachomatis* и *M. genitalium* [15].

## Литература

1. World Health Organization (WHO). Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted diseases. Overview and Estimates. Geneva: WHO, 2001.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases // MMWR. 2010. Vol. 59.
3. *Европейское руководство* по заболеваниям, передаваемым половым путем / Под ред. М. А. Гомберга. М., 2004.
4. *Клинические рекомендации* (Российское общество дерматовенерологов). Дерматовенерология / Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2008.
5. *Джекобс М.* Новые подходы к оптимизации антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей с использованием фармакокинетических/фармакодинамических параметров // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2004. Т. 6. С. 22–31.
6. Bryan C. S., Talwani R., Stinson M. S. Penicillin dosing for pneumococcal pneumonia // Chest. 1997. Vol. 112. P. 1657–1664.
7. *Аковбян В. А., Кубанова А. А.* Инфекции, передаваемые половым путем // В кн.: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. М., 2002. С. 248–252.
8. *Навашин С. М., Фомина И. П.* Рациональная антибиотикотерапия. М., 1982.
9. *Хрянин А. А., Решетников О. В.* Использование макролидов в акушерстве в соответствии с принципами доказательной медицины (рациональной фармакотерапии) // Гинекология. 2010. Т. 12. № 5. С. 4–9.
10. *Грищенко О. В., Сторчак А. В., Яковлева Т. А.* Сравнительный анализ эффективности терапии урогенитального хламидиоза современными макролидами // Здоровье женщины. 2007. Т. 1. С. 208–216.
11. *Комаров Р. В., Деревянко И. И., Яковлев С. В. и др.* Фармакокинетика азитромицина при урогенитальных инфекциях // Инфекции и антимикроб. тер. 2001. Т. 3. С. 6.
12. *Bevan C. D., Ridgway G. L., Rotermel C. D.* Efficacy and safety of azithromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multi-drug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease // J. Int. Med. Res. 2003. Vol. 31 (1). P. 45–54.
13. *Colin D. B. et al.* An open-label, randomized, comparative study of intravenous and oral azithromycin alone or with metronidazole vs. doxycycline+cefotaxime+metronidazole+probenecid for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. ICMAS-KO 5, 2000.
14. *Savaris R. F.* Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial // Obstet. and Gynec. 2007. Vol. 110 (1). P. 53–60.
15. *European guideline* for the management of Chlamydia trachomatis infections. www.iusti.org/regions/Europe/Euro\_Guideline\_Chlamydia\_2010.pdf.

**A. A. Khryanin<sup>1</sup>, O. V. Reshetnikov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk;  
Association of Obstetricians, Gynecologists and Dermatovenereologists, Novosibirsk

<sup>2</sup>Institute of Internal Medicine, Novosibirsk

### Modern approach to optimize antimicrobial therapy of sexually transmitted infections using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters

The article reviews the use of antimicrobial drugs in the treatment of sexually transmitted infections from the viewpoint of evidence-based medicine, modern Consensus recommendations, and pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters.

**Key words:** syphilis, gonorrhoea, Chlamydia trachomatis, Benzylpenicillin, Ceftriaxone, Azithromycin