

Дзанаева Елена Владимировна

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ЭМПИРИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АЗИТРОМИЦИНОМ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА
У ЖЕНЩИН**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград-2013

Работа выполнена на кафедрах клинической фармакологии и дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Батурин Владимир Александрович

Научный консультант: доктор медицинских наук
Чеботарева Наталья Вячеславовна

Официальные оппоненты:

Хохлов Александр Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России

Ивашев Михаил Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии «Пятигорский медико-фармацевтический институт» – филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ведущее научное учреждение:

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится «___» _____ 2013 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Волгоградского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан «___» _____ 2013 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета, доктор биологических наук

Л.И. Бугаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляют собой совокупность воспалительных процессов в области верхних отделов репродуктивного тракта у женщин и могут включать любую комбинацию эндометрита, сальпингита, tuboооариального абсцесса и тазового перитонита. При этом к ВЗОМТ преимущественно относятся инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) [CDC, 1998, 2010]. В большинстве случаев в развитии заболевания участвуют микроорганизмы, передаваемые половым путем, особенно *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* [А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания, 2004; А.А. Кубанова, 2007; Ю.Н. Кузнецова, 2007; В.И. Кулаков, 2007; А. В. Платонов, 2008; R. Ness, 2005]. Впрочем, определенную роль играют и другие микроорганизмы, а также *Tr. vaginalis* в 34% случаев, хотя и менее значимые [М.А. Земцов, 2007].

ВЗОМТ занимают ведущее место в структуре современной акушерско-гинекологической и дерматовенерологической патологии, оказывая негативное влияние на репродуктивную функцию женщин и здоровье новорожденных, что является серьезной медико-социальной проблемой [И.К. Минуллин, 2005; Л.А. Бангура, 2006; В.В. Яглов, 2006; В.В. Горюнов, 2007; Й. Машала, 2007; В.Н. Кузьмин, 2008; Кулинич, 2010; О.Я. Лещенко, 2010; С.И. Кулинич, К.А. Дементьева, 2010; R. Veigl и соавт., 2003].

Женщины с ВЗОМТ в анамнезе имеют в 10 раз больший риск бесплодия в сравнении с контрольной группой. Вероятность бесплодия удваивается с каждым последующим эпизодом, возрастая до 40% после трех обострений [R. Veigl, 2003].

Указанное диктует необходимость срочного назначения эмпирического лечения до выявления возможных возбудителей, вызвавших острый воспалительный процесс органов малого таза. Рекомендуют использовать фторхинолоны, цефалоспорины, препараты тетрациклинового ряда и некоторые другие лекарственные средства [А.П. Никонов, 2000; А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания, 2005; G. Ridgway, 1992; U. Dreses-Werringloeretal, 2000; L. Strachounskiet al, 2004;]. При этом считают, что целесообразно начинать лечение с парентерального пути введения препаратов, переходя в последующем на пероральные формы – ступенчатая терапия [Л.С. Страчунский, 2002; А.П. Никонов, 2005; Г.М. Савельева, 2006; В.В. Яглов, В.Н. Прилепская, 2007; Н. Wiesenfeldetal, 2002].

Помимо этого, следует помнить, что препарат должен приводить к эрадикации ведущих патогенов, вызывающих ВЗОМТ: *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*. В связи с этим обычно применяют комбинацию антимикробных препаратов. Имеются рекомендации назначения больным ВЗОМТ в стационаре ступенчатой терапии: офлоксацина и метронидазола внутривенно (в/в) с переходом через 2 дня на их пероральный прием в течение нескольких дней [В.Н. Серов, 2002; А.Л. Тихомиров, В.И. Кулаков, 2007; J. Mollhaneу, 2000; CDC, 1998, 2006].

Накоплен положительный опыт лечения женщин с ВЗОМТ азитромицином – пульс-терапия пероральной формой по 1,0 г в 1-7-14 дни [В.В. Чеботарев, 2000; Н.В. Кунгуров и соавт., 2002; R. Savarisetal, 2007].

Азитромицин приводит к эрадикации *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* и ряд других возбудителей ВЗОМТ, что позволяет снизить число назначений препаратов.

В последние годы в России зарегистрирована инфузионная форма азитромицина, предназначенная для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза в ступенчатой терапии: два дня инфузии с последующим переходом на пероральный прием. Однако сравнительных исследований по изучению эффективности инфузионной формы азитромицина с единственной схемой ступенчатой терапии- офлоксацином не проводилось. Слабо изучены и особенности фармакокинетики антибиотика. В частности, не известно, какие концентрации создаются в тканях матки при использовании инфузионной формы азитромицина. Все эти исследования необходимы, так как могут подтвердить целесообразность назначения этой формы препарата женщинам с ВЗОМТ и обосновать или опровергнуть возможность проведения ступенчатой терапии этим антибиотиком.

Цель исследования. Повышение эффективности лечения женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза, основанного на изучении клинико-фармакологических особенностей инфузионной лекарственной формы азитромицина и ступенчатой терапии в сочетании с метронидазолом.

Задачи исследования:

1. Сопоставить эффективность лечения в ближайшие сроки больных женщин с ВЗОМТ с применением ступенчатой терапии азитромицином и офлоксацином (внутривенное введение препарата с переходом через 2 дня на пероральный прием).

2. Изучить отдаленные результаты ступенчатой терапии азитромицином и офлоксацином через 2 и 6 месяцев.

3. Провести сравнительное изучение затрат при лечении женщин с ВЗОМТ методом ступенчатой терапии офлоксацином и азитромицином.

4. Изучить тканевую концентрацию азитромицина в миометрии в различные сроки после разовой его инфузии или двух инфузий препарата.

Научная новизна. Впервые:

- определена клиническая эффективность схем эмпирического лечения женщин с ВЗОМТ азитромицином в ступенчатой терапии: инфузионное введение в течение 1 часа в дозе 500 мг один раз в день в течение 2 суток, с последующим переходом на прием внутрь капсул по 250 мг один раз в день в течение 5 суток, с одновременным использованием метронидазола по 500 мг 2 раза в день - 14 суток, в сравнении со ступенчатой терапией офлоксацином по 400 мг 2 раза в день внутривенно в течение 2 суток, с дальнейшим переходом на пероральный прием по 400 мг 2 раза в день в течение 12 суток, с одновременным использованием перорально метронидазола по 500 мг 2 раза в день – 14 суток;

- установлено при определении затрат на лечение ВЗОМТ преимущество ступенчатой терапии азитромицином по сравнению с применением офлоксацина;

- изучены концентрации азитромицина в ткани мышечного слоя матки в различные сроки после внутривенного введения препарата: через одни сутки после однократной инфузии 500 мг; через 24 часа после второй инфузии антибиотика, вводимого один раз в день в течение двух суток по 500 мг; через трое суток после однократной инфузии 500 мг препарата.

Практическая значимость работы. Учитывая высокую встречаемость сочетания микроорганизмов, вызывающих ВЗОМТ *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* в сочетании с *Tr. vaginalis*, ступенчатая терапия азитромицином в сочетании с метронидазолом, отличается более высокой эффективностью в сравнении со стандартной ступенчатой терапией офлоксацином в сочетании с метронидазолом.

Патент на изобретение «Способ эмпирического лечения женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза» № 2012134371/15(054925) от 10.08.2012 года. Решение о выдаче патента от 19 августа 2013 г.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Схема ступенчатой терапии женщин ВЗОМТ азитромицином оказалось более эффективной, чем ступенчатая методика эмпирического лечения женщин с ВЗОМТ с помощью офлоксацина, как в ближайшие (через 1 мес.), так и в отдаленные сроки после лечения (спустя 2 и 6 мес.)

2. Выполненные исследования обосновали возможность проведения ступенчатой терапии азитромицином женщин с ВЗОМТ.

3. Оценка затрат на лечение с применением схем ступенчатой терапии офлоксацином и азитромицином при ВЗОМТ у женщин показала преимущества макролидного антибиотика.

4. Средняя концентрация азитромицина в мышечном слое матки (1,63 мкг/г) через 24 часа после инфузии превышает МПК для *S. trachomatis* в 13,1 раза. Повторное введение препарата увеличивает его концентрацию в матке в 2,4 раза (3,99 мкг/г), что превышает значение МПК для *S. trachomatis* в 31,9 раза. Даже после однократной инфузии азитромицина его средняя концентрация в матке на 4-е сутки (1,22 мкг/г) превышает МПК для *S. trachomatis* в 9,8 раза.

Апробация материалов исследования. Основные положения диссертации обсуждены на заседании Ставропольского филиала Российского общества дерматовенерологов (Ставрополь, 2010; 2011), на научно-практической конференции дерматовенерологов (Иркутск, 2009), на IV Российской научно-практической конференции «Санкт-Петербургские дерматологические чтения», на съезде дерматовенерологов (Екатеринбург, 2010), на Международной конференции акушеров-гинекологов (Иркутск, 2010), на конференции дерматовенерологов и косметологов Северо-Кавказского ФО (2011), на межкафедральных заседаниях кафедры клинической фармакологии и кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом ПДО (Ставрополь, 2011, 2013), на конференции акушеров-гинекологов (Ставрополь, 2012).

Публикации. По материалам исследования издано методическое пособие «Эмпирическое лечение женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (клинико-фармакологическое обоснование)», раздел в монографии и опубликовано 6 научных статей, в том числе 3 – в изданиях, рецензируемых ВАК РФ.

Внедрение результатов исследований в практику. Материалы диссертации внедрены в работу ГБУЗ «Кожно-венерологических диспансеров» г. г. Ставрополя, Нальчика, Астрахани, Краснодара, а также используются в учебном процессе в курсе клинической фармакологии кафедры клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии с курсом ПДО в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» при обучении интернов, клинических ординаторов и врачей на факультетах последипломного и дополнительного образования в СтГМУ, ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», ГБОУ ВПО «Северо-осетинская государственная медицинская академия».

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 141 странице компьютерного текста, иллюстрирована 33 таблицами, 21 рисунком и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы. Указатель литературы включает 147 отечественных и 92 зарубежных источника.

Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательской работы СтГМУ «Совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекций, передаваемых половым путем», государственная регистрация № 01201065115.

Материалы и методы исследования. В рандомизированном открытом сравнительном исследовании изучена клиничко-лабораторная эффективность эмпирического лечения у 54 больных женщин с ВЗОМТ. В основном, это обострение хронических ВЗОМТ. Из 54 женщин первичные эпизоды были лишь у 5 (9,3%) человек в возрасте 18-21 год. Все пациенты были ознакомлены с протоколами исследования, дали информированное согласие на участие в работе, а также сообщали обо всех нарушениях приема медикаментов и о соблюдении барьерного метода защиты.

Группы больных ВЗОМТ и методики их лечения представлены в таблице 1. Группы женщин, которым вводили инфузионную форму азитромицина, и сроки исследования концентрации антибиотика в матке представлены в таблице 2. Диапазон лабораторных исследований на ИППП отражен в таблице 3.

Группы больных ВЗМОТ и методики лечения

Группы больных ВЗМОТ	Число больных	Методики лечения
Основная группа (ОГ)	n=28	Азитромицин_инфузионно (капельно) в течение 1 часа в дозе 500 мг один раз в день в течение 2 суток, затем капсулы по 250 мг перорально один раз в день в течение 5 суток, одновременно перорально. Метронидазол по 500 мг 2 раза в день (14 суток)
Группа сравнения (ГС)	n=26	Офлоксацин по 400 мг 2 раза в день внутривенно в течение 2 суток, затем перорально по 400 мг 2 раза в день в течение 12 суток Метронидазол по 500 мг 2 раза в день (14 суток)

Через 1, 2, 6 месяцев по результатам обследования в случае неэффективности проведенной терапии некоторые пациенты продолжили лечение с использованием препаратов: цефтриаксон (Роцефин[®] – порошок (1г) для приготовления инъекционного раствора для внутримышечного введения, компания «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд»); доксициклин (Юнидокс Солютаб[®] – таблетированная форма (100 мг), компания «Астеллас»); орнидазол (Тиберал[®] – таблетированная форма (500 мг), компания «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд»).

Оценка эрадикации трихомонад и гонококков была проведена на 3 и 14 сутки после окончания лечения (проводилась микроскопия мазков), что соответствует клиническим рекомендациям по лечению ИППП.

Через 1 месяц после окончания лечения проведено лабораторное обследование всех больных: ПЦР (*C. trachomatis*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *N. gonorrhoeae*), при необходимости ПЦР RealTime для определения титров 2 возбудителей (*M. hominis*, *U. urealyticum*), что соответствует клиническим рекомендациям по лечению ИППП.

Таблица 2

Группы больных, доза азитромицина и сроки исследования его концентрации в матке и крови

Группы больных (n=39)	Доза азитромицина	Сроки исследования концентрации азитромицина в матке и крови
1 (n=20)-х	500 мг инфузионно однократно	Через 1 сутки после инфузии
2 (n=12)	один раз в день 500 мг в течение двух суток	Через 1 сутки после 2-х инфузий
3 (n=7)	500 мг инфузионно однократно	Через 3-е суток после инфузии

Примечание: х - у 10 из 20 женщин этой группы в сыворотке крови изучена концентрация азитромицина через 3 часа после инфузии 500 мг препарата.

Таблица 3

Лабораторные исследования на ИППП

1	Микроскопия (<i>Tr. vaginalis.</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , грибы рода <i>Candida</i> – окраска по Граму и метиленовой синью)
2	Культурные исследования (<i>N. Gonorrhoeae</i> – среда Chocolateagar Polyvitex – «Био-Мерье»; <i>Tr. vaginalis</i> – среда Trichozel – «Vector Dickinson»)
3	Методы амплификации нуклеиновых кислот: ПЦР (<i>C. trachomatis</i> , <i>M. genitalium</i>), ПЦР RealTime РСК – ДНК <i>Ureaplasmaspp.</i> – набор АмплиСепс® – титр FL, ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии»)

Концентрацию азитромицина в здоровом участке миометрия изучали микробиологическим методом. Фрагмент миометрия 1х1х1см получали в ходе операции по поводу миомы и/или фибромиомы матки. Исследования выполнялись в «Центре клинической фармакологии и фармакотерапии» в г. Ставрополе, в режиме рутинных анализов, по определению β-лактамовых и макролидных антибиотиков в биологических жидкостях и тканях. Миометрий измельчали в гомогенизаторе в течение 15 минут.

В качестве тест-микроба, для определения концентрации антибиотика, использовали двухмиллиардную взвесь *St. aureus* штамм 209 Р. Вычисляли среднюю арифметическую зон задержки роста культуры. Этот показатель использовали для определения концентрации азитромицина мкг/г по заранее

построенной калибровочной кривой. Для построения стандартной калибровочной кривой пользовались методом диффузии в агар [71]. Чувствительность метода не менее 0,05 мкг/мл (г). Проводился расчет контрольных показателей для каждой последовательной группы образцов и серии питательных сред.

Критерии включения пациентов в исследование. В группы изучения вошли женщины, в основном, в возрасте от 18 до 45 лет, страдающие ВЗОМТ и имевшие: болезненность при пальпации нижней части живота, болезненность в области придатков матки, болезненные тракции шейки матки, выделения слизисто-гнойного характера из цервикального канала (согласно определению ВЗОМТ [CDC, 1998, 2010]).

Критерии исключения. Основными критериями исключения являлись: прием антибиотиков, антитрихомонадных препаратов в течение последних двух месяцев, прием препаратов нарушающих метаболизм азитромицина, непереносимость назначаемых с целью лечения лекарственных средств, условия работы, не позволяющие проводить мониторинг эффективности терапии, курящие женщины, нарушение режима лечения (который включал в себя и использование барьерного метода защиты во время лечения и в течение 6 месяцев после его завершения) и наблюдения.

Методы статистического анализа. Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием критериев Стьюдента, Вилкоксона-Манна-Уитни, Фишера. Различия между показателями по сравниваемым группам расценивали как достоверные при $p < 0,05$. Характер связи (r) между изучаемыми показателями устанавливали на основании корреляционно-регрессивного анализа.

Математическую обработку проводили на персональном компьютере с помощью пакета StalSoft Statistica V6.0. и прикладных программ Microsoft office 2003 (Word, Excel).

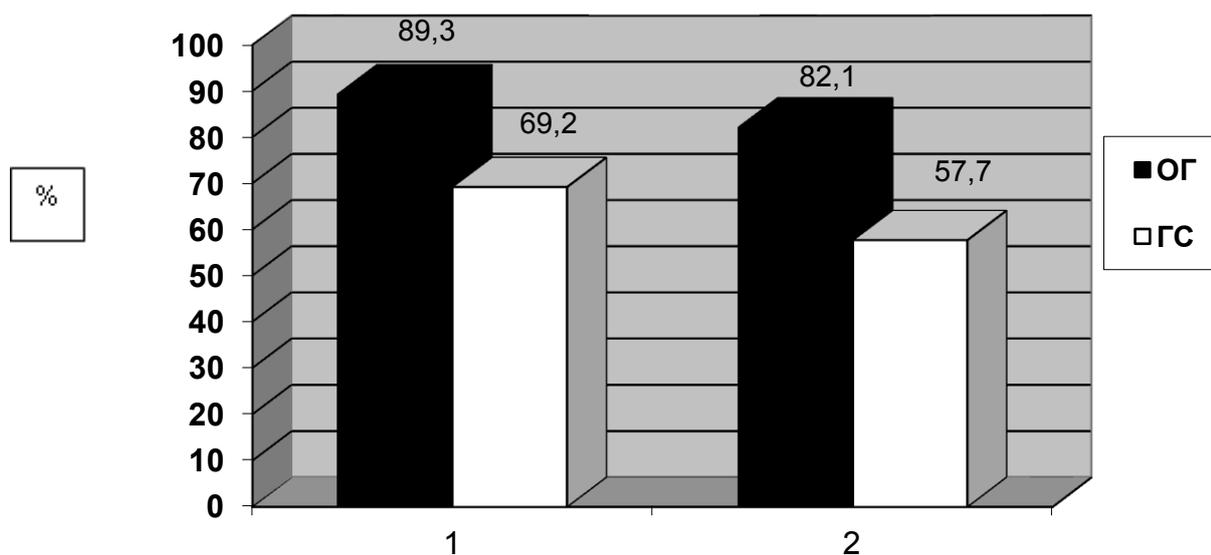
Результаты исследования

1. Эмпирическое лечение женщин с ВЗОМТ

При обследовании 54 женщин с ВЗОМТ на ИППП, прослеживается что как в основной группе (ОГ – 28 чел.) так и в группе сравнения (ГС – 26 чел.), и выявляли *S. trachomatis* (в ГС – у 57,7%, в ОГ – у 64%); *N. gonorrhoeae* – у 23,1% и 21,4%; *U. urealyticum* – у 57,6% и 53,8%; *M. hominis* – у 34,6% и 28,6% женщин соответственно. *M. genitalium* установлена лишь у одной пациентки ОГ (3,6%). У всех больных обеих групп установлен диагноз

эндометрита, который чаще всего сочетался с сальпингоофоритом (в ОГ – у 39,2%, в ГС – у 42,3%, соответственно). При этом у всех больных оценивали: характер выделений из цервикального канала и их обилие, боли внизу живота, болезненность при пальпации нижней части живота, болезненность при пальпации в области придатков матки, болезненные тракций шейки матки. В ходе микроскопии мазка из цервикального канала определяли уровень содержания лейкоцитов.

Изучение результатов эффективности терапии в ближайшие и отдалённые сроки между ГС и ОГ установило, что уже в первый день окончания терапии наметились различия между группами. В ОГ на 20,1% было меньше женщин с жалобами на выделения из влагалища, чем в ГС (69,2% и 89,3% соответственно). На 24,4% было больше лиц с нормой лейкоцитов в мазках со слизистой цервикального канала (57,7% и 82,1% соответственно) (рис. 1.).



1 – Процент женщин с отсутствием жалоб на выделения из влагалища

2 – Процент женщин с нормой лейкоцитов в мазках

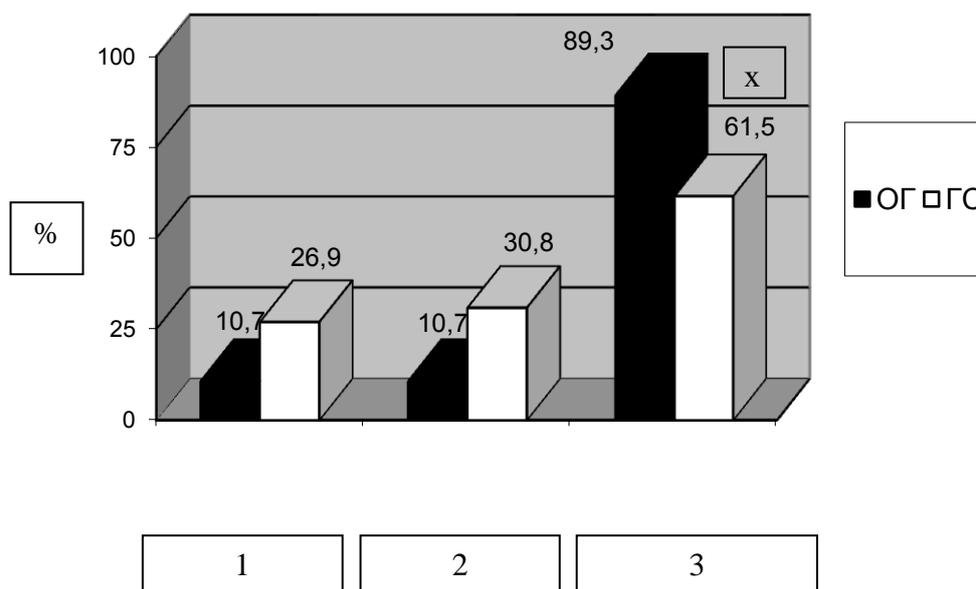
Рис. 1. Субъективные расстройства и клинические признаки ВЗОМТ в ОГ и ГС в первый день после окончания терапии.

Через 2 месяца после окончания лечения жалоб на наличие выделений из влагалища в ОГ предъявляло на 16,2% меньше, чем в ГС; через 6 месяцев – на 26,9% (при $p < 0,05$) (рис. 2 и 3).

При осмотре в зеркалах выделения из цервикального канала установлены через 2 месяца в ГС чаще на 20,1%, чем в ОГ; через 6 месяцев –

на 22,8% (имелась отчетливая тенденция близкая к достоверной по снижению данного признака).

Число женщин с нормальным показателем лейкоцитов в мазках со слизистой цервикального канала: через 2 месяца в ОГ было чаще на 27,8%, чем в ГС ($p < 0,05$), через 6 месяцев – на 26,9% (рис. 2 и 3) = $p < 0,05$.



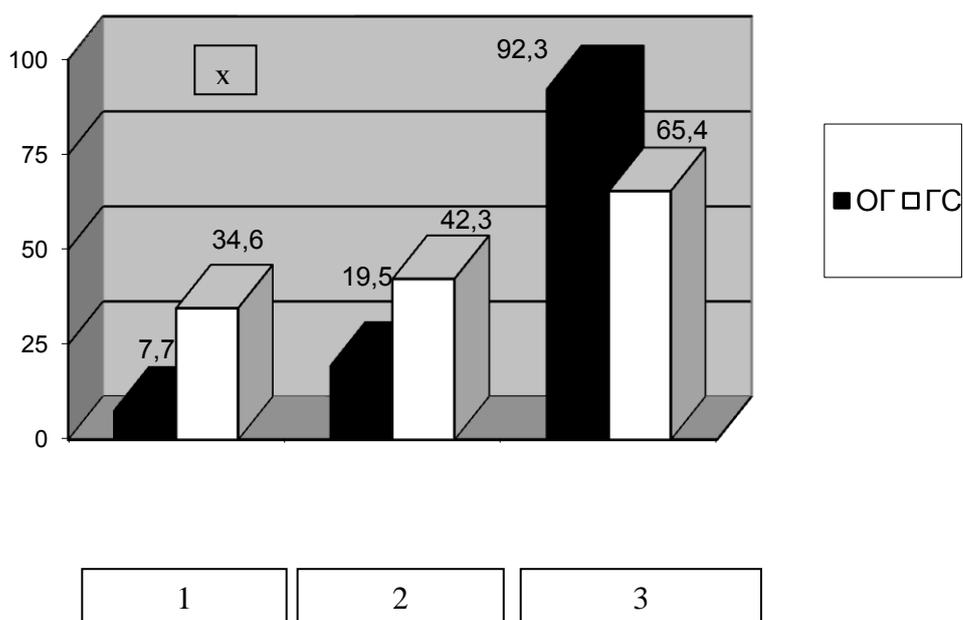
Примечание: x – статистически достоверные различия между ОГ и ГС при $p < 0,05$.

1 – процент больных с жалобами на наличие выделений из влагалища.

2 – процент больных, у которых при осмотре в зеркала были обнаружены выделения.

3 – процент больных с нормой лейкоцитов в мазках.

Рис. 2. Сравнительная оценка результатов терапии женщин с ВЗОМТ в отдаленные сроки (2 мес.) в ОГ и ГС.



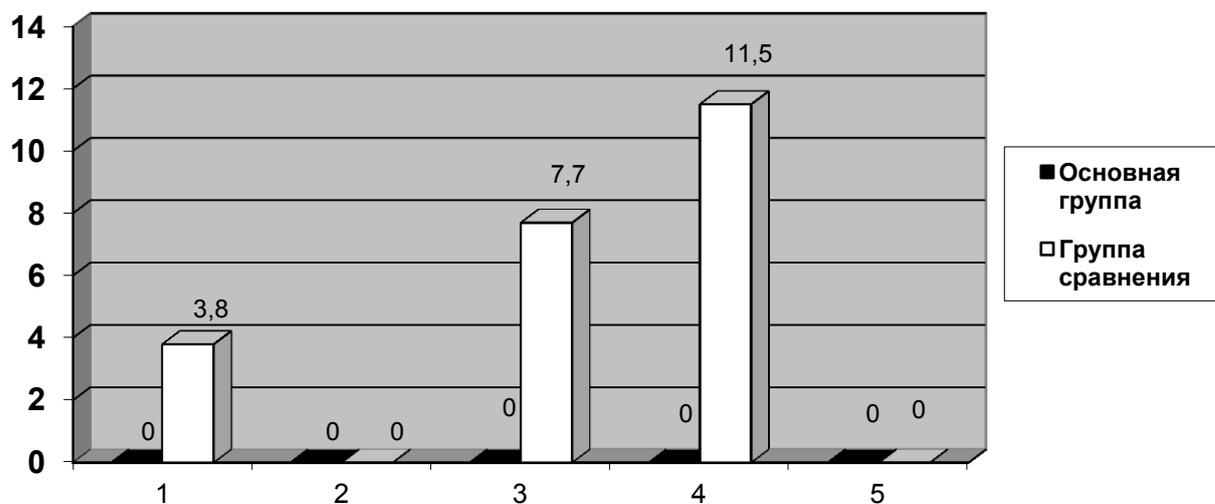
Примечание: x – статистически достоверные различия между ОГ и ГС при $p < 0,05$.

1 – процент больных с жалобами на наличие выделений из влагалища.

2 – процент больных, у которых при осмотре в зеркала были обнаружены выделения.

3 – процент больных с нормальным числом лейкоцитов в мазках.

Рис. 3. Сравнительная оценка результатов терапии женщин с ВЗОМТ в отдаленные сроки (6 мес.) в ОГ и ГС.



- 1 – *N. gonorrhoeae*
 2 – *M. genitalium*
 3 – *C. trachomatis*
 4 – *U. urealyticum* (титр > 10⁴ копий ДНК/мл)
 5 – *M. hominis* (титр > 10⁴ копий ДНК/мл)

Рис. 4. Выделение микроорганизмов при обследовании через 1 месяц после его окончания лечения в ОГ и ГС.

На рисунке 4 представлена эрадикация патогенных микроорганизмов при эмпирическом лечении женщин с ВЗОМТ в обеих группах через 1 месяц после окончания терапии.

Через 1 месяц после окончания лечения в ГС у 1 больной выделили – *C. trachomatis*, *U. urealyticum* в титре более 10⁴ копий ДНК/мл, у 1 пациентки – *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum* в титре более 10⁴ копий ДНК/мл, у 1 пациентки – *U. urealyticum* в титре более 10⁴ копий ДНК/мл. В ОГ указанных микроорганизмов выделено не было.

Женщин обеих групп, имеющих субъективные расстройства и клинические признаки заболевания, обследовали также через 2 и 6 месяцев.

Через 2 месяца после окончания лечения в ГС у 4 женщин были выделены патогенные микроорганизмы: у 1 пациентки – *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum* в титре более 10⁴ копий ДНК/мл, 1 женщины – *C. trachomatis*, *U. urealyticum* в титре более 10⁴ копий ДНК/мл, 1 пациентки – *C. trachomatis*, 1 пациентки – *U. urealyticum* в титре более 10⁴ копий ДНК/мл.

В ОГ подлежала обследованию 1 женщина, у которой определилась *U. urealyticum* в титре выше 10⁴ копий ДНК/мл.

Через 6 месяцев после окончания лечения в ГС подлежало обследованию 7 женщин: у 1 больной выделили *C. trachomatis*, *U. urealyticum* в титре менее 10^4 копий ДНК/мл, у 1 – *C. trachomatis*, *U. urealyticum* в титре более 10^4 копий ДНК/мл, у 2 – *U. urealyticum* в титре более 10^4 копий ДНК/мл, у 2 – *U. urealyticum* в титре менее 10^4 копий ДНК/мл.

В ОГ было выявлено 4 человека, у которых были выделены патогенные микроорганизмы: у 1 пациентки выделили *C. trachomatis*, *U. urealyticum* в титре менее 10^4 копий ДНК/мл, у 3 – *U. urealyticum* в титре менее 10^4 копий ДНК/мл.

Анализируя эффективность патогенных возбудителей ИППП в ближайшие и отдаленные сроки можно констатировать, что она составила через 1 месяц после окончания лечения в ОГ 100%, в ГС 88,5%, что на 11,5 % ниже ($p < 0,05$).

Через 2 месяца после завершения терапии патогенные возбудители ИППП в ОГ выявлены лишь у 3,7%, в ГС у 15,4% (чаще на 11,7%, ($p < 0,01$)); через 6 месяцев 3,7 %, 19,1% соответственно ($p < 0,01$). Следовательно, итоговый показатель эффективности эмпирической антибактериальной терапии составила в ГС – 80,9%, в ОГ – 96,3%.

Оценка затрат эмпирического лечения женщин с ВЗОМТ при лечении азитромицином и офлоксацином

Выполнена сравнительная оценка затрат на проведение эмпирического лечения женщин с ВЗОМТ в ОГ и ГС, регламентированные в соответствии с тарифами ОМС Ставропольского КККВД 2011 года. Общая сумма затрат на лечение и дополнительное обследование женщин в ГС составила 95540,46 руб., в ОГ – 57422,36 руб. В расчете на одну больную они составили в ГС – 3690 руб., в ОГ – 2051 руб. Соответственно, в пересчете на 100 больных затраты составляют: в ОГ – 205100 руб., в ГС – 369000 руб., что выше в ГС на 163900 руб.

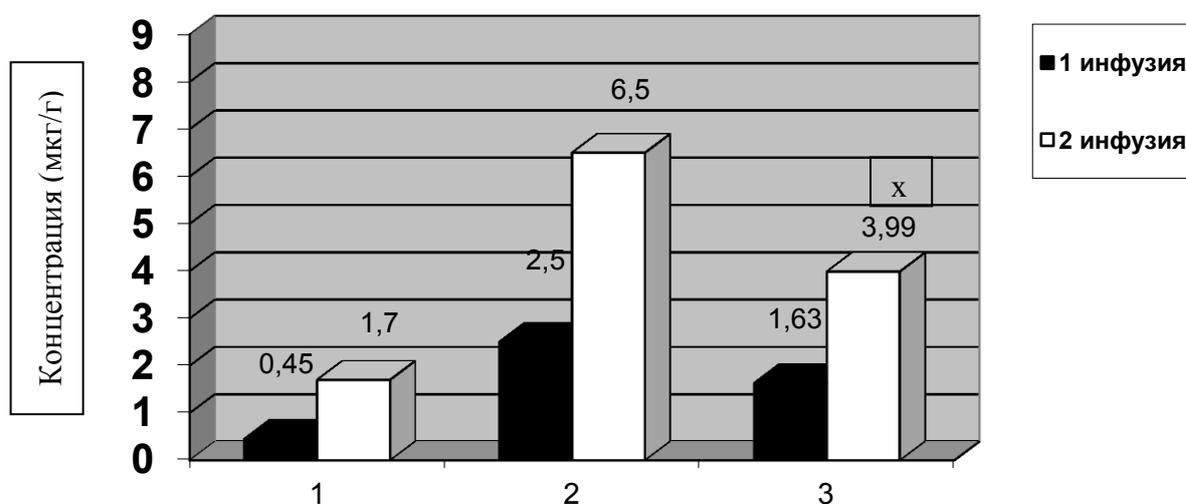
Изучение тканевых концентраций азитромицина при использовании инфузионной формы антибиотика

Тканевые концентрации азитромицина изучали у 39 женщин, составивших три группы. В первую группу вошли 20 пациенток, которым оперативное вмешательство с забором ткани матки проводили через одни сутки после инфузии азитромицина в дозе 500 мг однократно.

Средние значения концентрации азитромицина в матке составили $1,63 \pm 0,12$ мкг/г. При этом выявились индивидуальные различия тканевых

уровней азитромицина. Концентрации антибиотика варьировали в диапазоне от 0,45 мкг/г до 2,5 мкг/г. Однако наиболее низкие концентрации были всего лишь у 2 (10,0%) из 20 женщин (0,45 и 0,55 мкг/г), а высокие (2,0-2,5 мкг/г) – у 4 (20,0%) пациенток. У остальных 14 женщин (70,0%) показатели колебались в пределах 1,0-1,9 мкг/г (рис. 5).

Определены минимальная, максимальная, средняя кратность превышения концентрации по отношению минимальной подавляющей концентрации для *S. trachomatis* через сутки после одной инфузии препарата (рис. 6).



Примечание: x – статистически достоверные различия между ОГ и ГС при $p < 0,01$.

1 – больная Б. с минимальной концентрацией азитромицина

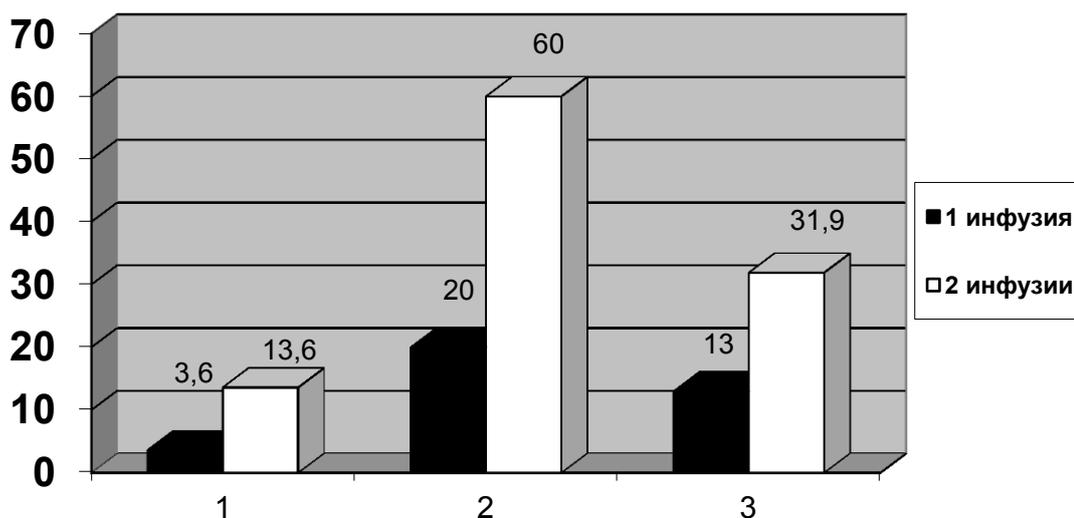
2 – больная В. с максимальной концентрацией азитромицина

3 – среднее значение для группы больных

Рис. 5. Концентрация азитромицина в миометрии через сутки после однократного (первая группа) и двукратного (вторая группа) введения азитромицина (500 мг в сутки).

Вторую группу составили 12 женщин, которым назначали 2 инфузии азитромицина по 500 мг однократно в день, а затем на третьи сутки проводили оперативное вмешательство с забором ткани матки.

У одной (8,3%) пациентки была сравнительно низкая концентрация азитромицина в матке – 1,7 мкг/г. У 2 (16,7%) женщин концентрации препарата были высокими (6,4-6,5 мкг/г) и у 9 (75%) – средними (в пределах 2,1-5,0 мкг/г). Средняя концентрация азитромицина в матке для группы больных составила $3,99 \pm 0,45$ мкг/г (рис. 5).



- 1 – больная Б. с минимальной кратностью превышения концентрации азитромицина.
 2 – больная В. с максимальной кратностью превышения концентрации азитромицина.
 3 – среднее значение для группы больных.

*Рис. 6. Кратность превышения концентрации азитромицина в матке по отношению к МПК для *C. trachomatis* (МПК 0,125 мкг/г) через сутки после однократной (первая группа) и двукратной (вторая группа) инфузии препарата (по 500 мг/день).*

Таким образом, после введения азитромицина двукратно содержание антибиотика в матке было заметно больше. Концентрация в среднем по группе больных возросла в 3,99 раза, по сравнению с разовой инфузией антибиотика ($p < 0,01$).

Кратность превышения тканевой концентрации по отношению МПК для *C. trachomatis* через сутки после 2-х инфузий препарата была равна 13,6 раза. Средняя концентрация превышала МПК для *C. trachomatis* в 32 раза, что более чем достаточно для элиминации возбудителя (рис. 6).

Следовательно, даже самая низкая индивидуальная концентрация препарата способна элиминировать возбудителя (превышение МПК в 13,6 раза).

Третью группу составили 7 женщин, у которых концентрацию азитромицина в матке изучали через трое суток после однократной инфузии 500 мг препарата.

Средняя концентрация азитромицина в матке для всей группы составила $1,22 \pm 0,17$ мкг/г. Индивидуальные концентрации азитромицина в

матке колебались от 0,55 мкг/г до 1,8 мкг/г. Концентрация ниже 1,0 мкг/г была лишь у 2 (28,6%) пациенток, у остальных 5 (71,4%) она оказалась в пределах 1,2-1,8 мкг/г.

Следовательно, через трое суток после однократной инфузии азитромицина (500 мг/сут.) сохраняется высокая его концентрация в матке.

Таким образом, в матке через трое суток после однократной инфузии азитромицина (500 мг/сут.) установлена концентрация препарата, в 9,8 раза превышающая минимальную подавляющую концентрацию для *S. trachomatis* и соответственно позволяющая обеспечивать эрадикацию возбудителя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании выполненного исследования установлено, что ступенчатая терапия азитромицином с применением инфузионной формы препарата и последующим приемом таблетированной формы позволяет обеспечивать более выраженный клинический эффект у больных ВЗОМТ, чем ступенчатое лечение офлоксацином. Оценки тканевых концентраций свидетельствуют, что при назначении инфузионного азитромицина создаются достаточно высокие уровни антибиотика, обеспечивающие многократное превышение значений МПК для основных возбудителей, участвующих в развитии ВЗОМТ.

Учитывая полученные данные, а также решение о выдаче патента на изобретение (от 19.08.2013 г.) есть все основания рекомендовать для проведения эмпирической антибактериальной терапии ВЗОМТ азитромицин. При этом целесообразно применять ступенчатую терапию: введение 1 раз в сутки внутривенно инфузионной формы препарата по 500 мг в течение 2 дней с последующим приемом 1 раз в день капсул по 250 мг перорально в день в течение 5 суток. Одновременно необходимо пероральное использование метронидазола по 500 мг 2 раза в день в течение 14 суток. Использование офлоксацина для лечения ВЗОМТ, видимо, следует ограничить или решить вопрос о переходе на иные фторхинолоны.

ВЫВОДЫ

1. По завершению курса ступенчатой терапии азитромицином в сочетании с метронидазолом был достигнут лучший эффект, чем при использовании офлоксацина с метронидазолом. Эрадикация возбудителей (*N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *Tr. vaginalis*, *M. hominis*) при использовании азитромицина была достигнута в 100 % случаев, а при введении офлоксацина – 88,5 % ($p < 0,05$). Выделения из влагалища прекратились у 89,3% и у 73,1% соответственно. Повышенный фон содержания лейкоцитов в мазках из цервикального канала нормализовался у 82,1% и 57,7%.

2. Ступенчатая терапия азитромицином позволила достигнуть лучшего результата и в отдаленные сроки (2 и 6 месяцев). Возбудители ИППП в основной группе через 2 месяца выявили всего у 3,7% в группе сравнения - у 15,4% ($p < 0,05$), через 6 месяцев так же у 3,7 % и у 19,1 % соответственно ($p < 0,01$).

3. Оценка объема затрат на лечение женщин с ВЗОМТ установила, что ступенчатая терапия с применением азитромицина экономически более целесообразна, чем лечение офлоксацином. В расчете на одну больную затраты составили в ГС – 3690 руб., в ОГ – 2051 руб. (что ниже на 163900руб.).

4. Оценка тканевых концентраций азитромицина в миометрии установила, что при назначении инфузионной формы создаются достаточно высокие уровни антибиотика, обеспечивающие многократное превышение значений МПК для основных возбудителей, участвующих в развитии ВЗОМТ (после одной инфузии превышает МПК для *C. trachomatis* в 13,1 раза, после второй инфузии в 31,9 раза). Через 3 суток превышение МПК для *C. trachomatis* в 9,8 раза.

Практические рекомендации

Для проведения эмпирической терапии женщин с ВЗОМТ при стационарном и амбулаторном лечении целесообразно применение инфузионного введения азитромицина в дозе 500 мг один раз в день в течение двух суток с последующим переходом на пероральный прием капсул антибиотика по 250 мг ежедневно в течение 5 дней (ступенчатая терапия) в сочетании с назначением метронидазола по 500 мг 2 раза в день в течение 14 суток. Использование офлоксацина для лечения ВЗОМТ, видимо, следует ограничить или решить вопрос о переходе на иные фторхинолоны.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чеботарев В.В. Концентрация инфузионной формы азитромицина (сумамеда) в ткани матки и эффективность синдромной терапии женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза/В.В. Чеботарев, Е.В. Дзанаева, О.Б.Тамразова // Мат-лы научно-практич. конф.: актуал. вопр. дерматовенерол., посвященной 85-летию ГУЗ Иркутского обл. кож-вен. диспансера, 9-11 сентября 2009 г. – Иркутск, 2009. – С. 119-120.
2. Тамразова О.Б. Комбинированное синдромное лечение женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (азитромицин + метронидазол)/О.Б. Тамразова, Е.В. Дзанаева, В.В. Чеботарев//Актуал. вопр. дерматовенерол. // Мат-лы научно-практич. конф., 1-2 марта 2010 г. – Ставрополь, 2010. – С. 117-118.
3. Дзанаева Е.В. Синдромное лечение женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза/Е.В. Дзанаева, О.Б. Тамразова, В.В. Чеботарев//Актуал. вопр. дерматовенерол. // Мат-лы научно-практич. конф., 1-2 марта 2010 г. – Ставрополь, 2010. – С. 116-117.
4. **Чеботарев В.В. Выбор оптимальных препаратов в эмпирическом лечении воспалительных заболеваний органов малого таза/В.В. Чеботарев, О.Б. Тамразова, Е.В. Дзанаева, Н.В. Чеботарева // Практическая медицина. Дерматовенерология. Косметология. – Изд-во ООО «Практика». – Казань, 2011. – №2 (49). – С. 77-79.**
5. **Чеботарев В.В. Воспалительные процессы органов малого таза: вопросы и решения/В.В. Чеботарев, В.А. Батурин, О.Б. Тамразова, Е.В. Дзанаева, О.В. Галкина // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2010. – №4 (20). – С. 39-42.**
6. Дзанаева Е.В. Азитромицин (сумамед) инфузионно, затем ежедневный – пероральный прием гемифлоксацина (фактива)/В монографии В.В. Чеботарева «Эпидемиологическое, профилактическое, синдромное лечение в практике дерматовенеролога, семейного врача и других специалистов в период реформирования здравоохранения. – Раздел 7.1.7. – С. 148-153.
7. **Батурин В.А. Оценка концентрации азитромицина в ткани матки при использовании инфузионной и лекарственной формы антибиотика. /В.А. Батурин, Е.В. Дзанаева, В.В. Чеботарёв // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2011. – Т. 24. – № 4. – С. 89-90.**
8. Чеботарева Н.В. Эмпирическое лечение женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (клинико-фармакологическое

обоснование)/Н.В. Чеботарева, Е.В. Дзанаева, В.А. Батулин, В.В. Чеботарев: Методическое пособие. – Ставрополь, 2012. – 24 с.

9. Способ эмпирического лечения женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза /В.В. Чеботарев, В.А. Батулин, Е.В. Дзанаева// Патент на изобретение по заявке №2012134371/15(054925) от 10.08.2012г. Решение о выдаче патента от 19 августа 2013г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

в/в – внутривенно

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГС – группа сравнения

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

МПК – минимальная подавляющая концентрация

ОГ – основная группа

УЗИ – ультразвуковое исследование

CDC – Центр по контролю и предупреждению заболеваний, передаваемых половым путем (США)