

Контраверсии антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии

Воспалительные заболевания органов репродуктивной системы являются значимой медико-социальной проблемой, поскольку нередко становятся причиной нарушения генеративной функции и бесплодия. Рациональным подходам к антибиотикопрофилактике и антибиотикотерапии вагинальных инфекций был посвящен симпозиум, состоявшийся в рамках XVII Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии».

Выбор антимикробной терапии во время беременности: соотношение эффективности и безопасности

Считается, что противомикробные средства, применяемые при беременности, оказывают тератогенное или эмбриотоксическое действие. Однако, как отметила заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Евгения Валерьевна ШИХ, факторы, определяющие потенциал тератогенного воздействия, связаны не только со свойствами самого лекарственного препарата (способность проходить через гематоплацентарный барьер, соотношение «доза – эффект», время экспозиции), но также с состоянием матери (гипоальбуминемия, увеличение почечного кровотока) и чувствительностью эмбриона (генотип, стадия развития). Наиболее объективным критерием, определяющим возможность применения лекарственных средств при беременности, является классификация, утвержденная Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).

Согласно этой классификации, выделяют пять категорий риска тератогенности лекарственных препаратов – А, В, С, D и Х. Важно также, в какой период беременности назначается препарат. Предполагается, что эмбриотоксическое действие развивается, если прием лекарственного средства совпал с имплантацией оплодотворенной яйцеклетки – в период 0–2 недели беременности, а тератогенное действие – в период 2–9 недель беременности и более. В настоящее время доступно большое количество противомикробных препаратов, применяемых для профилактики и лечения вульвовагинальных инфекций (ВВИ). Самыми безопасными считаются антисептики, которые разрешены к применению на всех сроках беременности. Антибиотики (клиндамицин) и противопаразитарные препараты с антибактериальной активностью (метронидазол, тинидазол, орнидазол, секнидазол) рекомендуются использовать во втором и третьем триместрах. Согласно клиническим рекомендациям по лечению ВВИ, предпочтение отдается комбиниру-

ванным препаратам, поскольку эффективность монотерапии ВВИ не превышает 50–65%. Это связано с особенностью инфекции, в развитии которой принимают участие несколько возбудителей с разным патогенным потенциалом и разным спектром антибиотикочувствительности. Например, при лечении кандидозного вагинита противогрибковым препаратом после элиминации грибов селективные преимущества получают другие (не выявленные при первичном обследовании) микробы-ассоцианты данного инфекционного процесса, но природно устойчивые к антимикотикам (в частности, облигатные анаэробы). В таком случае после дополнительного обследования назначают препарат с антианаэробной активностью (метронидазол). Но тогда параллельно с исчезновением строгих анаэробов и гарднерелл активно размножаются бактерии кишечной группы или энтерококки, устойчивые к имидазолам. С ними этиологически связана новая вспышка вагинита «пинг-понг». Комбинированный препарат должен включать противомикробный (антибиотик, антисептик) и противогрибковый компоненты (азолы). Главный принцип комбинации – обес-

XVII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

Способность спирамицина создавать высокие тканевые концентрации, высокие и длительно сохраняющиеся внутри- и внеклеточные концентрации в очаге инфекции, накапливаться внутри клеток обеспечивает бактерицидный эффект. Препарат характеризуется ярко выраженными постантибиотическими свойствами, то есть сохраняет ингибирующее влияние на размножение бактерий даже после исчезновения из крови или очага воспаления. Спирамицин обладает иммуномодулирующим эффектом, в основе которого лежит способность тормозить образование интерлейкина 2 и стимулировать фагоцитоз

печатать максимально широкий спектр действия. Этому принципу полностью отвечает комбинация метронидазола и миконазола, входящая в состав препарата Лименда. Метронидазол оказывает бактерицидное действие на бактерии и трихомонады, миконазол характеризуется фунгицидным эффектом в отношении грибов рода *Candida*. Вместе они демонстрируют синергический эффект. Комбинированный препарат Лименда (метронидазол + миконазол) эффективен для лечения и профилактики таких вагинальных инфекций, как бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинальный кандидоз (ВВК), трихомонадный вагинит, вагиниты, вызванные смешанными инфекциями. Лименда считается препаратом выбора у пациенток со смешанным вагинитом, вагинальным кандидозом, первичной (нерецидивирующей) патологией на фоне приверженности интравагинальному способу лечения, противопоказаниями или непереносимостью системных 5-нитроимидазолов, у беременных второго и третьего триместров. Далее профессор Е.В. Ших акцентировала внимание участников симпозиума на преимуществах препарата Дорамитцин ВМ (спирамицин) в форме таблеток, который благодаря своему уникальному профилю безопасности является

единственным антибиотиком, разрешенным к применению у беременных на всех сроках гестации. Дорамитцин ВМ (спирамицин) активен против быстро размножающихся пиогенных кокков (стафилококков, стрептококков, гонококков, анаэробных кокков), грамотрицательных бактерий, резистентных к бензилпеницилину и эритромицину (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp.). Дорамитцин ВМ (спирамицин) эффективен против внутриклеточных возбудителей, при которых длительно использовались эритромицин или тетрациклин (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella* spp.), а также против микроорганизмов, с которыми не справляются другие антибиотики (*Toxoplasma gondii*). Спирамицин хорошо действует на стрептококки, он более активен, чем эритромицин, кларитромицин и азитромицин, против пневмококков, устойчивых к пеницилину и эритромицину. Способность спирамицина создавать высокие тканевые концентрации, высокие и длительно сохраняющиеся внутри- и внеклеточные концентрации в очаге инфекции, накапливаться внутри клеток обеспечивает бактерицидный эффект. Препарат характеризуется ярко выраженными пост-

антибиотическими свойствами, то есть сохраняет ингибирующее влияние на размножение бактерий даже после исчезновения из крови или очага воспаления. Спирамицин обладает иммуномодулирующим эффектом, в основе которого лежит способность тормозить образование интерлейкина 2 и стимулировать фагоцитоз¹.

Важно, что Дорамитцин ВМ можно безопасно комбинировать с постоянно принимаемыми препаратами. В отличие от эритромицина и кларитромицина, взаимодействующих с цитохромом P450, спирамицин не образует с ним комплексов и может применяться в сочетании с теофиллином, антипиринном, циклоспорином и др. Среди макролидов спирамицин менее всего нагружает этот путь метаболизма, необходимый для постоянно принимаемых лекарственных средств.

Дорамитцин ВМ отличается хорошей переносимостью и минимальным количеством нежелательных явлений. Речь идет о незначительных диспепсических расстройствах и достаточно редких кожно-аллергических реакциях. Спирамицин лишен тератогенных и эмбриотоксических эффектов. Показана безопасность для плода длительного применения беременными спирамицина в терапевтических дозах. Спирамицин в отличие от других макролидов разрешен к применению на протяжении всего срока беременности. Выбор препарата Дорамитцин ВМ позволяет избежать возможной резистентности к азитромицину вследствие его широкого применения в клинической практике. Побочные эффекты при использовании спирамицина регистрируются реже, чем на фоне применения азитромицина. Особое значение имеет 50-летний опыт безопасного клинического применения спирамицина на любых сроках беременности.

¹ Стецюк О.У., Андреева И.В., Козлов Р.С. Потенциал применения спирамицина в клинической практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009; 11 (3): 218–238.

Преимуществом спирамицина перед рокситромицином, кларитромицином, азитромицином является достоверно установленная безопасность при назначении беременным. Метаанализ 33 исследований показал трехкратное снижение риска гестационных осложнений с передачей *T. gondii* плоду при монотерапии спирамицином². При остром токсоплазмозе спирамицин

является альтернативным средством при плохой переносимости пириметамина или сульфадоксина. В настоящее время препарат Дорамитцин ВМ – единственный макролид, который рекомендован для лечения токсоплазмоза. Завершая выступление, профессор Е.В. Ших напомнила основные принципы назначения фармакотерапии во время беременности. Необходи-

тельно тщательно оценивать соотношение риска и пользы, по возможности избегать применения лекарственного средства в первом триместре беременности, использовать минимальную эффективную дозу, отдавать предпочтение местным лекарственным формам, контролировать прием всех препаратов и состояние матери и плода во время фармакотерапии.

Алгоритмы антибиотикотерапии как основа ведения пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза с позиции российских и международных гайдлайнов

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) оказывают существенное влияние на здоровье женщин репродуктивного возраста. По данным Всероссийской организации здравоохранения, представленным доцентом кафедры репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, к.м.н. Викторией Николаевной КАСЯН, в мире ежегодно регистрируется 448 млн новых случаев ВЗОМТ, что составляет около 60% общего числа гинекологических заболеваний. Пик заболеваемости приходится на возраст 17–28 лет, что связано с сексуальной активностью и низкой частотой использования барьерных методов контрацепции. Последствиями ВЗОМТ могут стать бесплодие (60%), хроническая тазовая боль (42%), невынашивание беременности (60%), преждевременные роды (40%), пороки развития плода (75%), послеоперационные осложнения (5–45%), новообразования (5–30%), внутриматочная патология и спаечный процесс (55%).

Клинические проявления ВЗОМТ неспецифичны. В ряде случаев отмечаются боль внизу живота, диспареуния, дисменорея, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала или влагалища в сочетании с острым цервицитом, БВ или эндометритом, аномальные маточные кровотечения по типу межменструальных кровянистых выделений, обильных менструаций, посткоитальных кровотечений, чаще ассоциируемых с цервицитом и эндометритом. Иногда наблюдаются лихорадка или озноб, дизурия, рвота. Однако в большинстве случаев (60%) имеет место субклиническое течение ВЗОМТ.

Острые ВЗОМТ диагностируются у молодых, сексуально активных женщин с болью внизу живота, болезненностью матки и придатков и тракции шейки при гинекологическом осмотре. Считается, что чувствительность такого подхода – 65–90%³. Дополнительными критериями являются повышенная температура тела, слизисто-гнойные выделения из влагалища и цервикального канала, лейкоцитоз в мазке, повышенные уровни скорости оседания эритроци-

тов или С-реактивного белка⁴. Подтвердить диагноз можно с помощью ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии (тубоовариальные образования, гидросальпинкс, сактосальпинкс), лапароскопии (гиперемированные маточные трубы, тонкие спайки, гнойный экссудат), гистологического исследования биопсии эндометрия (острый эндометрит).

Наиболее частыми возбудителями ВЗОМТ выступают *Neisseria gonorrhoeae* (25–50%), *Chlamydia trachomatis* (25–47%), анаэробно-аэробные ассоциации (25–60%). В трети случаев из цервикального канала не удается выделить какие-либо микроорганизмы.

Чтобы не допустить отсрочки лечения, назначают эмпирическую антибактериальную терапию в течение 10–14 дней. Согласно клиническим рекомендациям «Воспалительные болезни женских тазовых органов» Минздрава России, следует обеспечить элиминацию всего спектра возможных возбудителей. В процессе лечения необходим тщательный контроль эффективности и своевременное принятие решения о смене антибактериального препарата в отсутствие эффекта в течение 48–72 часов или при развитии нежелательных лекарственных реакций.

² Montoya J.G., Laessig K., Fazeli M.S., et al. A fresh look at the role of spiramycin in preventing a neglected disease: meta-analyses of observational studies. *Eur. J. Med. Res.* 2021; 26 (1): 143.

³ Sellors J., Mahony J., Goldsmith C., et al. The accuracy of clinical findings and laparoscopy in pelvic inflammatory disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164 (1 Pt 1): 113–120.

⁴ Peipert J.F., Boardman L.A., Sung C.J. Performance of clinical and laparoscopic criteria for the diagnosis of upper genital tract infection. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 1997; 5 (4): 291–296.

Антибактериальные и противопротозойные препараты



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company



Лименда

Метронидазол 750 мг + 7 суппозиториях вагинальных
Миконазол 200 мг

Лечение бактериального вагиноза и инфекций влагалища, в том числе на II - III триместре беременности¹

- ✓ Комплексная терапия смешанных инфекций самой различной этиологии²
- ✓ До 100% эффективность при совмещенном приеме с пероральным секнидазолом³



Орцепол ВМ

Орнидазол 500 мг + 10 таблеток
Ципрофлоксацин 500 мг

Единственная в России комбинация орнидазола и ципрофлоксацина, получившая Евразийский патент за оригинальность формулы и стабильность структуры, с эффективным и аддитивным действием двух компонентов

- ✓ Меньший риск развития резистентности⁴
- ✓ Комплексная терапия ВЗОМТ смешанной этиологии^{4,5,6}
- ✓ Препарат выбора для эмпирической терапии⁷



Дорамитцин ВМ

Спирамицин 3 млн МЕ + 10 таблеток

Эрадикация хламидий, токсоплазм и других патогенов наряду с¹:

- ✓ иммуномодулирующим
 - ✓ постантибиотическим эффектами
- Разрешен на всех сроках беременности¹



Секнидокс

Секнидазол 1,0 г + 2 таблетки

Самый короткий курс противомикробного и противопротозойного лечения - 1 день^{8,9,10}

- ✓ Улучшенный профиль безопасности^{8,9,10}
- ✓ Подтвержденная высокая эффективность при однократном приеме^{8,9,10}

¹ Новые возможности в лечении смешанных бактериальных инфекций у женщин. В. Н. Курьяков. Педиатрический вестник, том 25, № 11, 2022. ² Инструкция по медицинскому применению препарата Лименда (вспомогательный состав: лекарственные средства www.gfr.ru/medications/). ³ Лечение бактериального вагиноза пероральными или вагинальными орнидазолами, секнидазолом и метронидазолом. Ф. Саренгоу, К. Янь, et al. *Gynaecol Obstet*. 1998 Jul; 62(11):59-61. DOI: 10.1016/S0020-7292(198)00029-0. ⁴ B.G. Korol, G.D. Gordova. Role of combined antibacterial agents in treatment of inflammatory diseases of the female genital system of mixed aetiology. *ЭКОНОМИКА ЗДОРОВЬЯ* № 9(11)/2014 ISSN 19925921. ⁵ А.И. Нойман и др. Эффективность препарата ОРЦЕПОЛ ВМ в качестве пре- и послеоперационной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений при проведении ТУР, ДТЭК, ОФДВ-Амбулаторный государственный университет МЭФЭ. Экспериментальная и клиническая урология №1 2022. ⁶ В.Ф. Баженов, Д.И. Молочков, И.В. Вукас, А.А. Мерзюков, В.А. Галузьян, А.Ю. Заславский, А.И. Позин. Эффективность монотерапии, содержащего комбинацию ципрофлоксацина — орнидазола в лечении инфекционно-воспалительных В.Ф. и дисбактериальных заболеваний влагалища. Медицинский совет, 2021(1):207–215. <https://www.med-sovet.org/ru/article/view/6420/5811>. ⁷ E.B. Ших. Современный взгляд на лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин: фокус на Орцепол ВМ. Эффективная фармакотерапия, том 17, № 32, 2021. ⁸ Jahn R, Schwebke MD, Franklin G, Morgan J, MD, PACOG, William Koltun, MD, Paul Hynes, MD. A phase-3, double-blind, placebo-controlled study of the effectiveness and safety of single oral doses of secnidazole 2 g for the treatment of women with bacterial vaginosis. ⁹ Skilton L, Hillier SG, Paul Wylie, MD, Arthur S. Woldbaum, MD, Jane R. Schwebke, MD, Foxlitt G, Morgan, MD, NAM A, Adams, JK, PMP, and Carol J. Braun, MD. Secnidazole Treatment of Bacterial Vaginosis: A Randomized Controlled Trial. ¹⁰ Ю.И. Курьяков. Новый пероральный подход к лечению бактериального вагиноза. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология, № 1, 2020.

В Евразийских клинических рекомендациях по рациональному применению антимикробных средств в амбулаторной практике (2016) один из вариантов антибактериальной терапии при ВЗОМТ представлен комбинацией ципрофлоксацина и метронидазола. Комбинированный противомикробный препарат Орцепол ВМ можно с полным правом считать препаратом выбора при эмпирической терапии воспалительных заболеваний женских половых органов на амбулаторном этапе. Входящие в состав препарата Орцепол ВМ ципрофлоксацин 500 мг и орнидазол 500 мг обеспечивают антимикробный и противопрозоидный эффекты против широкого спектра возбудителей.

Ципрофлоксацин обладает широким антимикробным спектром, охватывающим большинство грамположительных и грамотрицательных аэробных бактерий и внутриклеточных возбудителей. Орнидазол активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lambliа* spp., а также облигатных анаэробов *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella*, некоторых грамположительных микроорганизмов (*Clostridium* spp.).

Орцепол ВМ – единственная в России комбинация орнидазола и ципрофлоксацина с максимально эффективным и аддитивным действием двух компонентов, получившая евразийский патент. Преимуществами препарата Орцепол ВМ считаются:

- истинно бактерицидный (недозависимый) эффект компонентов;
- оба компонента включены в российские и европейские рекомендации по урологии и гинекологии;
- комбинированная терапия одним препаратом;
- препарат выбора при эмпирической терапии.

Комбинированный противомикробный препарат Орцепол ВМ можно с полным правом считать препаратом выбора при эмпирической терапии воспалительных заболеваний женских половых органов на амбулаторном этапе. Входящие в состав препарата Орцепол ВМ ципрофлоксацин 500 мг и орнидазол 500 мг обеспечивают антимикробный и противопрозоидный эффекты против широкого спектра возбудителей

В проекте клинических рекомендаций «Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы» Российского общества акушеров-гинекологов перечислены варианты вагинального микроценоза, представленные нормоценозом, промежуточным вариантом, БВ, ВВК, БВ + ВВК (смешанный вагинит), бессимптомным носительством дрожжевых грибов, аэробным вагинитом, цитолитическим вагинозом, вагинальной эпителиальной атрофией.


Рецидивирующий БВ является фактором риска ВЗОМТ, поэтому пациенткам с БВ важно назначать адекватную терапию. Согласно клиническим рекомендациям, лечение БВ должно осуществляться препаратами группы нитроимидазола, клиндамицином с установлением излеченности БВ на основании микроскопического метода через 14 дней после лечения. Предпочтение следует отдавать топическим лекарственным средствам, поскольку системные препараты имеют более широкий профиль побочных эффектов.

Препарат Лименда (метронидазол + миконазол) для интравагинального введения можно рассматривать в качестве хорошей альтернативы системным препаратам для лечения БВ. Терапия препаратом Лименда различных типов вагинита способствует общему клиническому излечению в 91% случаев.

Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике

заболеваний США (CDC, 2021), в случае рецидива БВ целесообразно еще раз пролечить пациентку по той же схеме местно либо поменять терапию, используя супрессивные методы, в частности назначить ежемесячные супрессивные курсы метронидазола 2 г и флуконазола 150 мг.

В данном аспекте особый интерес представляет секнидазол (Секнидокс), который принимают в дозе 2 г однократно. Такая удобная схема приема существенно повышает приверженность лечению. Кроме того, секнидазол не индуцирует и не ингибирует печеночные ферменты CYP 450, поэтому его однократный прием при БВ не повлияет на эффективность оральных контрацептивов. Важным преимуществом секнидазола является то, что он не активен против лактобацилл. В целом его эффективность при БВ достигает 98%.

Пациенткам, часто страдающим БВ, можно назначать сочетанную терапию. В исследовании с участием 150 пациенток с БВ продемонстрировано 100%-ное излечение при совместном использовании перорального и вагинального орнидазола, а также перорального секнидазола (Секнидокс) и топической формы метронидазола (Лименда)⁵. В заключение В.Н. Касян напомнила коллегам о необходимости просвещать пациенток по вопросам репродуктивного здоровья и средств защиты с целью профилактики ВЗОМТ и бесплодия. 

⁵ Saraçoğlu F, Göl K., Sahin I., et al. Treatment of bacterial vaginosis with oral or vaginal ornidazole, secnidazole and metronidazole. Int. J. Gynaecol. Obstet. 1998; 62 (1): 59–61.