

АЗИКЛАР У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ УРОГЕНІТАЛЬНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

Дюдюк А.Д., Поліон Н.М., Лобанов Г.Ф., Дюдюк С.А.

Дніпропетровська державна медична академія,

Дніпропетровський національний університет,

Київський обласний шкірно-венерологічний диспансер

Представлені наслідки комплексного клініко-дослідного спостереження за ефективністю лікування 57 хворих на хламідійно-мікоплазменну інфекції. Позначена висока терапевтична активність та добра переносимість азиклару, як основного етіотропного засобу.

Ключові слова: комплексне лікування, уrogenітальні інфекції

Урологічні інфекції є одним із частих захворювань, як серед хворих амбулаторної практики, так і пацієнтів, які перебувають в умовах профільних стаціонарів. За оцінками вітчизняних та зарубіжних дослідників, приблизно 50% сексуально-активного населення є носіями змішаних уrogenітальних інфекцій, які переважно передаються статевим шляхом [1, 2]. Клінічні прояви уrogenітальних захворювань варіабельні і нерідко супроводжуються досить серйозними ускладненнями. Торпідна течія формується на фоні імуносупресії, зниження неспецифічних факторів захисту та супроводжується посиленням хронізації інфекцій. З численних інфекцій сечостатевих органів уrogenітальний хламідіоз (УГХ) є однією з найбільш поширених інфекцій, що передаються статевим шляхом. Нині налічується понад 20 нозологічних форм захворювань, пов'язаних із хламідійною інфекцією. Тому одним із пріоритетних напрямків дерматовенерологічної служби та суміжних спеціальностей (акушерство, гінекологія, урологія тощо) в даний час є лікування хворих на уrogenітальний хламідіоз, захворюваність яким, займає, за оцінками ВООЗ, друге місце після уrogenітального трихомоніазу серед інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом (ІПСШ). Рівень захворюваності на УГХ в останні роки має позитивну динаміку в усьому світі. Щорічно у світі виявляється понад 90 млн хворих на уrogenітальний хламідіоз [3]. Численні та нерідко тяжкі ускладнення УГХ, які сприяють зниженню народжуваності, зростанню вроджених аномалій, інвалідизації, а також труднощі та нерідкі невдачі у терапії, що проводяться, є підставою справедливого визнання даної інфекції серйозною проблемою охорони здоров'я. Хламідії є своєрідною патогенною групою грамнегативних мікроорганізмів, що володіють облігатним внутрішньоклітинним паразитуванням і мають подібні морфологічні, біохімічні та антигенні властивості.

Уrogenітальний хламідіоз не має специфічних клінічних проявів та патогномонічних симптомів, зазвичай протікаючи малосимптомно чи асимптомно. Інкубаційний період при хламідійній інфекції становить від 5 до 30 днів. Хламідійна інфекція найчастіше приймає підгостру або безсимптомну форму перебігу захворювання. Первинний осередок інфекції частіше локалізується у слизовій уретрі та каналі шийки матки. Клінічні різновиди хламідійної інфекції включають понад 20 синдромів та патологічних станів, які залежать від часу інфікування, локалізації вогнищ ураження, вираженості місцевих та загальних реакцій макроорганізму. Загальноприйнята клінічна класифікація захворювання немає. Розрізняють свіжий та хронічний уrogenітальний хламідіоз. Безсимптомний клінічний перебіг хламідійної інфекції призводить до тривалого існування резервуарів збудника, представляючи велику небезпеку для

здоров'я хворих, вражаючи нові й нові топографічні зони. У чоловіків найчастіше зустрічаються: орхоепідіміт, періорхоепідіміт, деферентит, фунікуліт, простатит, хвороба Рейтера-Фісінджера-Леруа; у жінок бартолініт, сальпінгіт, сальпінгоофорит, пельвіоперитоніт, перигепатит. Синдром Фітц-Хью-Куртіса, періапендіцит, периспленіт, перисигмоїдит дуже часто виникають після проведення гідротубації.

Запальні захворювання органів малого тазу (ВЗОМТ) є складною і погано ще вивченою проблемою, яка може призводити до розвитку таких ускладнень як безпліддя, позаматкової вагітності, синдрому болю в тазовій ділянці та порушення менструального циклу. Зростання числа випадків ВЗОМТ має кореляційну залежність із частотою захворювань на хламідійну інфекцію, що є доказом провідної ролі *Chlamydia trachomatis* у виникненні даної патології [3].

Висока частота інфікування уrogenітального тракту вагітних жінок є причиною виникнення перинатальних інфекцій. Найчастіше інфікування новонароджених відбувається під час проходження через інфіковані родові шляхи матері. Однак є дані, що вказують на можливість інфікування плода внутрішньоутробно. На це вказує наявність хламідійної інфекції у немовлят, витягнутих за допомогою кесаревого розтину до розриву плодового міхура, а також випадки виявлення внутрішньоутробної пневмонії у плодів, що загинули внутрішньоутробно та у новонароджених. Найчастішими проявами перинатальної хламідійної інфекції є кон'юнктивіти та пневмонії новонароджених. Серед новонароджених народжених від матері хворої на уrogenітальну інфекцію кон'юнктивіти виявляються в 20-50,5% випадків. Випадки передачі хламідійної інфекції від матері до дитини варіюють, так у 20-30% новонароджених розвивається кон'юнктивіт, у 10-20% - пневмонії. Частота офтальмо - хламідійної інфекції в останні роки збільшується і досягає майже 40% серед інших кон'юнктивітів новонароджених [4,5]. Загальноприйнята практика обробки очей новонароджених 1% розчином азотнокислого срібла не запобігає розвитку хламідійного кон'юнктивіту.

Респіраторний хламідіоз є другою за частотою формою хламідійною інфекцією новонароджених, що розвивається у 10-30% дітей, що народилися від хворих матерів. Крім офтальмо – хламідійної та респіраторних форм хламідійної інфекції, у новонароджених та дітей виникають гострі отити, гастроентерити, проктити, реактивні артрити [6].

В останні роки все частіше приділяється увага уrogenітального хламідіозу у дітей. Зараження дітей відбувається внутрішньоутробно або під час проходження через інфіковані родові шляхи, а також під час близького побутового контакту за порушення санітарно-гігієнічних

норм. Досить часто ми констатуємо випадки сімейного хламідіозу. Встановлене зараження хламідійною та трихомонадою інфекцією дітей від батьків та інших родичів, які проживають в одній квартирі, дозволяє говорити про сімейну уrogenітальну інфекцію. Найчастіше хламідіозом заражаються дівчатка. У сім'ях дітей з уrogenітальним хламідіозом у батьків реєструється хронічна асимптомна хламідійна уrogenітальна інфекція.

Постійне вдосконалення методів діагностики УГХ, забезпечило створення умов, коли сама діагностика хламідійної інфекції не становить особливих труднощів.

Лікування інфекцій сечовивідних шляхів, з одного боку, простіше в порівнянні з інфекціями інших локалізацій, тому що в цьому випадку практично завжди можлива точна етіологічна діагностика. Визначальним фактором можливості застосування антибіотика при уrogenітальних інфекціях є його активність проти домінуючих збудників запального процесу. Застосування антибіотиків при лікуванні уrogenітальних інфекцій має низку особливостей, що необхідно враховувати під час вибору препарату.

Лікування хворих на УГХ продовжує залишатися однією з найактуальніших проблем практичної охорони здоров'я, що зумовлено не тільки неухильним зростанням інфекції в популяції, наявністю великої кількості серйозних ускладнень, але й високим відсотком рецидивів захворювання у пацієнтів, які отримали етіотропну антибіотикотерапію відповідно до діючих інструкцій та схем лікування. За даними різних дослідників, частота рецидивів УГХ після проведеного лікування становить від 2 до 50% [7,8]. У зв'язку з цим розробка та вдосконалення методик лікування хворих на УГХ є необхідним та перспективним.

Метою нашої роботи було визначення ефективності лікування хворих на уrogenітальні інфекції із застосуванням препарату Азиклар як етіотропної терапії.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебувало 57 хворих з уrogenітальними інфекціями віком від 13 до 52 років (чоловіків – 30, жінок – 20, дітей – 7). Етіологічна діагностика всім хворим проводилася згідно з директивними документами, що регламентують мікробіологічні, бактеріологічні та некультуральні методи дослідження. Інформована згода хворих на запропоноване лікування була отримана від кожного спостережуваного.

Для уточнення локалізації, особливостей та характеру патологічних змін, чоловікам проводилася суха уретроскопія, трансректальне ультразвукове дослідження передміхурової залози, насінневих бульбашок, сечового міхура та нирок. Жінкам проводили ультразвукове дослідження органів малого тазу, сечового міхура та нирок, а також розширену кольпоскопію.

У комплексне лікування хворих включали прийом гепатопротекторів, адаптогенів, антиоксидантів, препаратів, що покращують стан мікробіоценозу та вітамінотерапію. Місцева терапія, її методики та тривалість проведення, ґрунтувалися на результатах аналізів топічної діагностики.

Як етіотропний препарат для лікування хворих на УГХ застосовувався Азиклар (klarитроміцин) виробництва «Фламінго Фармасьютікалс Лтд», Індія. Азиклар, який призначали по 0,5 г 2 рази на день. Курсова доза препарату Азиклар становила 10 -14 г.

Азиклар виробництва «Фламінго Фармасьютікалс Лтд», Індія є представником класу макролідів з 14-членним лактонним кільцем, через зміну синтезу моноцитами та макрофагами найважливіших медіаторів імунної відповіді, таких як фактор некрозу пухлини, інтерлейкіни, колоніестимулюючий фактор тощо, надає непрямий вплив на процеси імунного реагування макроорганізму [11,12]. Це

стало підставою для включення його до групи антибіотиків, які мають імуномодулюючу дію на макроорганізм.

Макролідні антибіотики інгібують синтез білків у клітинах мікроорганізму. Механізм дії макролідів обумовлений їхньою взаємодією з 23S РНК компонентом каталітичного центру пептидтрансферази 50S (або 30S для деяких мікроорганізмів), що є субодиноцею мембраноасоційованих рибосом бактеріальних клітин. Зазначене зв'язування є незворотним ковалентним і, мабуть, компліментарним, що забезпечує видову специфічність дії макролідів. Зв'язування макролідів з рибосомами чутливих мікроорганізмів призводить до порушення пептидилтрансферазної активності та інгібування реакцій транслокації та траспептидації, внаслідок цього порушується нормальний процес синтезу білка [25]. Клінічні спостереження низки дослідників, за дорослим контингентом пацієнтів, дозволили виявити збільшення хемотаксису нейтрофілів під впливом еритроміцину, рокситроміцину, klarитроміцину та показали високу терапевтичну ефективність препаратів у лікуванні хворих на УГХ [13]. J.Lefevre з співавт. визначаючи чутливість *Chlamydia trachomatis* до різних антибіотиків, показали, що кращу активність щодо хламідій виявляє klarитроміцин [14].

В даний час препаратами вибору при лікуванні хворих на УГХ є макроліди. Необхідно відзначити, що похідні еритроміцину – рокситроміцин, klarитроміцин, азитроміцин, джозаміцин та ін., практично позбавлені недоліків властивих еритроміцину. Вони мають хорошу біодоступність, а висока антихламідійна активність, забезпечила широке застосування в лікуванні хворих на хламідійну інфекцію. Особлива здатність макролідів проникати всередину клітини з наступною внутрішньоклітинною кумуляцією, створюючи при цьому високі концентрації, що багато разів перевищують їх бактерицидну активність, проти низки внутрішньоклітинних збудників інфекційного процесу, таких як хламідії, мікоплазми та ін [9,10]. Макроліди порівняно легко всмоктуються із шлунково-кишкового тракту. Їх всмоктування відбувається, переважно, у тонкому кишечнику. Всмоктування макролідів найбільш повно відбувається в лужному середовищі, а в кислому середовищі вони зазнають часткового або повного гідролізу. Винятком цього є klarитроміцин, який виявляє виражену стійкість до дії соляної кислоти [15]. Тому сучасні макроліди у вигляді драже, чи покриті ентөророзчинними капсулами.

Побічні реакції при застосуванні макролідів спостерігаються рідко і зазвичай не бувають серйозними. Описані диспептичні явища у вигляді нудоти, тяжкості та болю в епігастрії, блювання, діареї, що пов'язано зі стимуляцією моторики ШКТ [16, 17]. У переважній більшості випадків макроліди метаболізуються в печінці за участю цитохрому Р450. На противагу еритроміцину здатного незворотно інгібувати фермент; джозаміцин, klarитроміцин та мідекаміцин оборотно інгібують його. Метаболізм макролідів у печінці відбувається за участю цитохрому Р-450 (ізоформа СYP3A4) з утворенням метаболітів, антибактеріальна активність яких суттєво нижча за сам препарат. З усіх метаболітів klarитроміцину тільки 14-ОН klarитроміцин (R- гідроксильна похідна) і S-гідроксильна похідна мають антибактеріальну активність, проте антибактеріальна активність останнього вкрай низька [18,19].

Макроліди та їх метаболіти виводяться печінкою з жовчю та нирками із сечею. Шляхи елімінації препаратів

залежать від водо/жиророзчинності сполук: ліпофільні речовини екскретуються з жовчю, гідрофільні – із сечею. Самі макроліди є ліпофільними речовинами, а гідрофільні сполуки можуть утворюватися лише внаслідок їхнього метаболізму. Крім того, слід зауважити, що ліпофільні сполуки можуть проникати в материнське молоко при лактації та проходити через плацентарний бар'єр при вагітності. Антимікробна активність кларитроміцину багато в чому подібна до еритроміцину, при цьому спектр антибактеріальної дії дещо ширший. Кларитроміцин має активність проти багатьох грампозитивних, грамнегативних бактерій, а також деяких анаеробних бактерій та небактеріальних інфекційних агентів [19,20].

Кларитроміцин – макролідний антибіотик із найбільш вираженими ліпофільними властивостями. При вживанні жирної їжі може відбуватися частковий перерозподіл препарату в їжу і тим самим відбувається зменшення його біодоступності, що потребує корекції дієти з винятком прийому жирної їжі. Слід зазначити, що в осіб, які страждають на ожиріння, можливе накопичення кларитроміцину в жировій тканині, що впливає на концентрацію препарату в сироватці крові.

Макроліди, які мають високий ступінь проникнення в тканини, мають здатність акумулюватися в клітинах, створюючи більш високі тканинні концентрації, вважаються найбільш ефективними антибіотиками в лікуванні хворих на урогенітальні інфекції, де етіологічний агент з внутрішньоклітинною або мембранною формою паразитування. У середньому, концентрація в тканинах макролідів приблизно в 10 разів вища за концентрації в плазмі крові. Найбільш високі тканинні концентрації характерні для джозаміцину, азитроміцину і кларитроміцину, перевищуючи в 10-100 разів вище плазмові, найнижчі – для еритроміцину, лише в 5-10 разів вище плазмові [21]. Антибіотики цієї групи добре переносяться пацієнтами. Є поодинокі повідомлення про алергічні реакції на макроліди. Препарати групи макролідів не володіють перехресними алергічними реакціями з антибіотиками, що містять β -лактамне кільце (пеніциліни, цефалоспорини), що дозволяє їх використовувати особам з алергічними реакціями на β -лактаміні антибіотики. У поодиноких випадках розвивається інтоксикація, пов'язана з порушенням метаболізму препаратів при захворюваннях печінки [22,23]. Низька токсичність макролідів дозволяє їх використовувати навіть при вагітності, лактації та в педіатрії для лікування недоношених новонароджених та дітей старшого віку. Навіть при тривалому застосуванні макролідів рідкісні випадки розвитку дисбактеріозу кишечника, що є одним з основних ускладнень антибактеріальної терапії, а пригнічення гемопоезу практично відсутнє. Макроліди нових генерацій мають високу біодоступність та виражену антибактеріальну активність, мають мінімальну токсичність, добре переносяться пацієнтами [22,24,26].

Результати та їх обговорення

Комплексне обстеження хворих, що ми спостерігали, дозволило виявити урогенітальний хламідіоз у вигляді моноінфекції у 42 (73,7%), а у 15(26,3%) поєднання хламідійно-мікоплазмової інфекції. Переносимість препарату Азиклар хворими була хорошою. Побічних реакцій, які потребують відміни або корекції прийому препарату Азиклар, під час лікування не спостерігалось. Показники загальноклінічних, біохімічних аналізів крові, аналізу сечі перебували у межах фізіологічних параметрів здорових як до, і після проведеної терапії. Це свідчить про те, що прийом етіотропного препарату Азиклар не чинив суттєвого негативного впливу на гепатобіліарну,

кровотворну та сечостатеву системи.

Контроль ефективності етіотропної терапії проводився через 3-4 тижні після закінчення лікування, з одночасним використанням двох будь-яких діагностичних методів, що дозволяють визначити як безпосередньо етіологічний агент, так і вироблені до нього антитіла (ПІФ, ІФА, ПЛР, культуральні методи).

Критеріями вилікуваності хворих були: зникнення клінічних симптомів захворювання і повна елімінація збудника. Лікуваними вважалися лише ті хворі, у яких клінічне одужання поєднується з етіологічним лікуванням. Диспансерне спостереження пацієнтів, яке проводиться протягом 6 місяців з повним клініко-лабораторним обстеженням через 3-4 тижні після завершення лікування, далі один раз на 2-3 місяці. При оцінці динаміки клінічних проявів, де була потреба врахування топічних змін, використовували додатково адекватні інструментальні методи обстеження (уретроскопію, кольпоскопію та інші). Комплекс лабораторного обстеження реконвалесцентних пацієнтів також передбачав оцінку лейкоцитарної реакції та цитологічної картини зіскрібків із доступних слизових оболонок.

Динамічне спостереження за хворими в процесі терапії дозволило встановити, що на 4-5-й день практично у всіх пацієнтів, які пред'являли ті чи інші скарги повністю зникли суб'єктивні відчуття і регресували об'єктивні ознаки запалення.

Комплексне клініко-лабораторне обстеження дозволило констатувати, що за допомогою запропонованої методики етіотропного лікування хворих з УГХ, що спостерігаються, вдалося досягти у 57(100%) клінічного та у 55(96,49%) етіологічного лікування. У двох хворих під час контролю вилікуваності підтверджено санацію хламідійної інфекції та виявлено *Ureaplasma urealyticum*. Двом хворим додатково призначалася антибіотикотерапія для санації мікоплазмової інфекції.

Аналіз даних свідчить про те, що Азиклар виробництва «Фламінго Фармасьютикалс Лтд» Індія має виражену активність щодо хламідійної та мікоплазмової інфекцій, яким властиве внутрішньоклітинне та мембранне паразитування.

Таким чином, Азиклар (кларитроміцин) виробництва «Фламінго Фармасьютикалс Лтд» Індія, як і інші антибіотики групи макролідів, має високу бактерицидну активність щодо грампозитивних і деяких грамнегативних мікроорганізмів, а також збудників з внутрішньоклітинним та мембранним паразитуванням. Він здатний накопичуватися у високих концентраціях у макрофагах, нейтрофілах та інших імуннокомпетентних клітинах. Азиклар, володіючи пролонгованою дією, є малотоксичними препаратами.

Хороша біофармакологічна характеристика та переносимість, висока терапевтична ефективність препарату Азиклар дозволяють рекомендувати його для більш широкого застосування практичними лікарями в комплексному лікуванні хворих на хламідійно-мікоплазмову інфекцію.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прохоренко В.И., Шапран М.В. О классификации урогенитального хламидиоза.
2. Аковбян В.А. Основные принципы и национальные стандарты лечения наиболее распространенных ИППП. Требования ВОЗ. Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и других урогенитальных инфекций: Сборник материалов рабочих совещаний дерматовенерологов и акушеров-гинекологов.-М., 2000.-С. 8–10.
3. Peeling R.W., Kimani J. et al. Antibody to chlamydial hsp 60 predicts an increased risk for chlamydial pelvic inflammatory disease // Dept of Med Microbiol. Univ of Manitoba, Winnipeg, Canada//J Infect Dis 1997 May.V.175(5).- P.1153-1158.
4. Майчук Ю.В., Вахова Е.С. Максаквин в лечении хламидийных конъюнктивитов // Медикал Маркет . –1995.-Т. 3,№ 19.-С.48-49.
5. Smith J.R., Taylor-Robinson D. Infection due to Chlamydia trachomatis in pregnancy and the newborn //Baillieres. Clin. Obstet. Gynecol. – 1993.-V.7,№ 1.-P.237-255.
6. Hummer D., Pitlik S., Levy R., Samra L. Mycoplasma and Chlamydia in adenoids and tonsils of children undergoing adenoidectomy or tonsillectomy //Ann. Onol. Rinol. Laryngol. – 1994.- V.103,№ 2.-p.135-138.
7. ЗППП. 2002; 2: 3–7Kovass L, Nagy E, Berdik I et al. The frequency and role of Chlamydia trachomatis infection in premature labor. Int//J Gynecol Obstet .-1998.-V.62.-P.47– 54.
8. Handsfield H, Ronald A, Corey L. et al.//Clin Infect Dis.- 1992.- V.15 (Suppl. 1).P.131–9
9. Nuovo J, Melnicov J, Paliescheskey M. et al.//J Am-Board Fam Pract.-V.1995,N.8 (1).-P.7–6
10. Labro MT.//Eur Bull Drug Res.-1993.-N.2 (Suppl.1).-P.7–13.
11. Moricawa K, Watabe H, Araake M, Moricawa S //Antimicrob Agents Chemother.-1996.-V.40 (6).-P.1366–70
12. Kita E, Sawaki M, Masaka K. et al. //J Antimicrob Chemo- ther.-1993.-N.32.-P.285–94
13. Kudoch E. Antiinflammatory/immunomodulatory properties of roxithromycin. – Chlamydia pneumoniae and respiratory disease// Abstracts from a special scientific workshop. September 21, 1997, Berlin, Germany.
14. Lefevre JC, Escaffre MC, Courdil M, Lareng MB//Pathologie Biologie.-1993.-V.41(4).-P.313–5
15. Системная энзимотерапия. Современные подходы и перспективы. СПб: Некоммерческое Партнерство издателей Санкт-Петербурга, 1999; 224 с.
16. Харкевич Д.А. Фармакология. - М.: Гэотар Медицина,1999.
17. Кузин В.Б., Монахов А.А., Канышкина Т.М. и др. Антибиотики: макролиды.-Н.Новгород, изд-во НГМА, 1997.
18. McCracken G.H. Jr// Pediatrics. Infect. Dis. J.-1997.-V.16,N. 4.-P.432-437.
19. Ferrero J.L., Bopp B. A., Marsh K.C. et al.//Drug Metabolism and disposition.-1990.-V.18.-P.441-446.
20. Peters D.H., Clissold S.P.//Drugs.-1992.-V.44,N.1.- P.117- 164.
21. Hof H.//Immun. Infect.-1994.-V.22,N.2.-P.66-71.
22. Peters D.H., Friedel H.A., McTavish D.//Drugs.- 1992.- V.44,N.1.-P.190-199.
23. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Антибиотики: клиническая фармакология. - Смоленск: "Амипресс", 1994
24. Харкевич Д.А.//Фармакология. - М.: Гэотар Медицина, 1999.
25. Klein J.O.//Pediater. Infect. Dis. J.- 1997, Apr.- V.16,N.4.- P.427-434.
26. Goldman R.C., Kadam S.K.//Antimicrob. Agents Chemo- ther.-1989.-V.33,N.7.-P.1058-1066
27. Мавров Г.И., Нагорный А.Е. Применение макролидов в дерматовенерологии // Клин, антибиотикотерапия.—2002 — № 5 (19).— С.15— 17.

Оригинальна стаття за посиланням:

<https://cyberleninka.ru/article/n/aziklar-v-kompleksnom-lechenii-bolnyh-urogenitalnyimi-infektsiyami/viewer>