

УДК 616.97-022.7-085:615.33

Вопросы эффективности и безопасности применения азитромицина при лечении инфекций, передаваемых половым путем

А.В. Игнатовский

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

В статье обсуждаются вопросы безопасности лекарственной терапии *инфекций, передаваемых половым путем* (ИППП). Продемонстрирована безопасность применения азитромицина в схемах лечения хламидийной и микоплазменной инфекции. Обсуждаются

возможные триггеры развития лекарственного поражения печени при проведении антибактериальной терапии ИППП.

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем, азитромицин, эффективность, безопасность.

Efficacy and Safety of Azithromycin in the Treatment of Sexually Transmitted Diseases

A.V. Ignatovskiy

Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

This paper considers safety issues associated with medical therapy of *sexually transmitted diseases* (STDs). Data supporting safety of azithromycin as part of treatment regimens for infections due to chlamydia and mycoplasma are provided. Possible triggers of drug-induced

liver injury when administering antimicrobial therapy of STDs are also discussed.

Key words: sexually transmitted diseases, azithromycin, efficacy, safety.

Вопросы адекватности и безопасности лекарственной терапии в последнее время вновь стали привлекать внимание специалистов. Одна из причин – противоречивая информация о якобы вновь выявленных *нежелательных побочных реакциях* (НПР) уже известных антибиотиков.

Так, в частности, причиной тревоги стало письмо *Администрации США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами* (FDA), вышедшее в 2010 г. [1], содержание которого получило вольную трактовку в среде российской медицинской общественности. В данном письме производителям дженериков указывается на отсутствие в некоторых инструкциях уже известных НПР и вменяется в обязанность проведение соответствующих корректировок. И хотя письмо не имело целью заострить проблему безопасности препарата, но именно после его появления вопрос

Контактный адрес:
Андрей Викторович Игнатовский
Эл. почта: derm@list.ru

безопасности азитромицина внезапно оказался достаточно острым.

С учетом того, что макролиды занимают одно из первых мест в терапии *инфекций, передаваемых половым путем* (ИППП), нам также важны вопросы безопасной фармакотерапии. Среди всех макролидных антибиотиков на протяжении последних 10 лет и более в клинические рекомендации различных профессиональных сообществ по ведению пациентов с урогенитальными инфекциями включен полусинтетический азалид азитромицин как препарат выбора. И хотя в литературе нам не встречались описания случаев *лекарственных поражений печени* (ЛПП), возникших после применения макролидов при лечении ИППП, мы сочли необходимым оценить переносимость лекарственной терапии при лечении неосложненной хламидийной инфекции и инфекции, обусловленной *Mycoplasma genitalium*.

Целью нашего исследования было оценить безопасность азитромицина (оригинального препарата) при лечении неосложненной хламидийной инфекции и инфекции, вызванной *M. genitalium*, у мужчин и женщин.

Материал и методы

Наблюдаемую группу составили 53 пациента. При уретрите, вызванном *M. genitalium*, 8 мужчин, при цервиците той же этиологии – 3 женщины получали азитромицин (Сумамед) в первой дозе 0,5 г, затем со 2-го по 5-й день по 0,25 г 1 раз в сутки. Аналогичная схема была назначена 9 мужчинам с хламидийным уретритом и 7 женщинам с хламидийным цервицитом, обратившимся к нам из других медицинских учреждений и не обследованным на *M. genitalium*. 26 пациентов (мужчин – 21, женщин – 5) с неосложненным течением хламидийной инфекции получали азитромицин (Сумамед) в дозе 1,0 г однократно.

В анамнезе у 2 пациентов – указание на врожденную гипербилирубинемия (синдром Жильбера), 8 пациентов указали на перенесенный в прошлом гепатит А. Среди наблюдаемых женщин 9 получали одновременно оральные контрацептивы. Другой фармакотерапии никто из пациентов не получал.

В качестве маркеров ЛПП были выбраны *аланинаминотрансфераза* (АлАТ), *щелочная фосфатаза* (ЩФ), *гаммаглутамилтранспептидаза* (ГГТП) и общий билирубин. Биохимическое исследование проводилось до начала терапии, на 2-й, 7-й и 14-й день после ее окончания. Всем пациентам было проведено обследование для исключения гепатитов В и С.

Результаты

При исследовании до начала лечения у 11 пациентов выявлено 2-кратное (от верхней границы нормы) повышение уровней АлАТ и ГГТП, при подробном распросе было установлено, что все пациенты в течение 2–5 дней, предшествующих обследованию, употребляли алкоголь. Все лица в этой группе были осмотрены инфекционистом для исключения других причин повышения биохимических показателей. Лечение пациентов этой группы было начато только после нормализации биохимических показателей.

У 2 наблюдаемых с синдромом Жильбера до начала лечения было отмечено повышение уровня общего билирубина, без изменения уровней АлАТ, ГГТП и щелочной фосфатазы, что закономерно при синдроме Жильбера. После лечения в течение всего срока наблюдения нами не выявлено повышения биохимических показателей.

Проведенная терапия оказалась эффективна, и после лечения у всех пациентов была отмечена элиминация *Chlamydia trachomatis* и *M. genitalium*. Переносимость препарата характеризовалась пациентами как отличная. Никаких отклонений от нормы в биохимических показателях не отмечено при их исследовании на 2-й, 7-й и 14-й дни после лечения.

Обсуждение результатов

Антибактериальные препараты являются одними из самых назначаемых в медицинской практике препаратами. Несомненно, в случае, если у препарата зафиксированы нежелательные явления, следует внимательно изучить опубликованные данные, обращая внимание на условия (сопутствующая соматическая патология, особенности течения настоящего заболевания, одновременный прием других лекарственных препаратов), при которых они возникли.

Повреждения печени – от субклинических форм до тяжелых, таких как фульминантная печеночная недостаточность, описаны приблизительно для 1000 лекарственных средств [2], среди которых немало антибактериальных препаратов.

Возникновение ЛПП может иметь различную природу. Различают следующие ЛПП [3]:

- предсказуемые, дозозависимые – токсические;
- непредсказуемые – идиосинкразические, подразделяемые на метаболические и иммуноаллергические.

ЛПП по характеру и месту поражения могут быть охарактеризованы как гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные.

Основной задачей фармакотерапии при лечении ИППП является безопасная элиминация урогенитального патогена и предотвращение возможных осложнений со стороны репродуктивного тракта.

При выборе антибактериального препарата следует отдавать предпочтение тем средствам, которые способны обеспечить максимальную концентрацию в очаге инфекции, высокую терапевтическую эффективность при минимальной продолжительности лечения и минимальных курсовых дозировках. Принцип комплаентности теряет свой смысл при длительном приеме препарата и высокой кратности его приема.

Эффективность применяемого препарата должна быть подтверждена клиническими исследованиями. Предпочтительно, чтобы схемы лечения были рекомендованы к применению профессиональными медицинскими ассоциациями или включены в национальные стандарты, с указанием уровня доказательности.

С современных позиций при лечении неосложненного течения инфекции, вызванной *C. trachomatis* и *M. genitalium*, оптимальным является назначение макролидов. Макролиды демонстрируют более благоприятный профиль безопасности по сравнению с тетрациклинами и не имеют такой НПР, как фотосенсибилизация.

В рекомендациях IUSTI, CDC и целого ряда других международных сообществ включен препарат из класса азалидов – азитромицин. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов также включают азитромицин. В представлении большинства специалистов макролиды – наиболее безопасный класс антибактериальных препаратов.

В целом макролиды характеризуются сопоставимыми профилями безопасности [3]. Каждый из препаратов потенциально способен вызывать сходные нежелательные явления. К преимуществам азитромицина перед другими макролидами относятся незначительный метаболизм в печени, низкий риск лекарственных взаимодействий, наименьшая курсовая (кумулятивная) доза.

В нашем наблюдении на небольшой группе пациентов мы столкнулись с тем, что при обследовании до начала лечения у 37% пациентов были повышены биохимические показатели крови, что было обусловлено употреблением алкоголя в сроки от 1 до 3 дней, предшествовавших визиту к врачу. Сроки лечения в этой группе были отложены до завершения полного обследования, а также исключения других возможных причин патологии печени и до нормализации биохимических показателей. Впоследствии во все контрольные сроки наблюде-

ния у этих пациентов не было повышения исследуемых показателей.

Ранее нами уже были опубликованы результаты экспертизы качества медицинской помощи, где мы выявили значительное превышение суточных и курсовых дозировок антибактериальных препаратов при лечении неосложненных форм хламидийной инфекции [4, 5]. Полагаем, что подобный неадекватный выбор лечебной тактики, полипрагматизация со стороны врача и злоупотребление алкоголем со стороны пациента, предшествующее лечению, могут стать тем роковым стечением обстоятельств, которые способны привести к серьезным осложнениям.

Также важно учитывать и то, что гепатиты В и С отнесены в группу инфекций с преимущественно половым путем передачи, следовательно, у пациента могут быть одновременно несколько ИППП, в том числе и гепатит. Нераспознанный своевременно гепатит в совокупности с распространенным превышением суточных и курсовых доз антибактериальных препаратов, нередко в сочетании с целым рядом так называемых патогенетических средств, может явиться тем фоном, на котором может развиться лекарственное поражение печени.

Несомненно, с учетом выявленных фактов, следует обратить внимание специалистов на тщательный сбор анамнеза у пациентов и, при необходимости, проведение соответствующего биохимического обследования до начала антибактериальной терапии. Вместе с тем антибактериальная терапия, проведенная по рекомендованным схемам, не привела к изменениям в биохимических показателях.

Полученные данные подтверждают безопасность азитромицина при лечении неосложненных форм хламидийной инфекции и инфекции, вызванной *M. genitalium*. Хочется также подчеркнуть, что при применении критериев излеченности мы ни в одном случае не столкнулись с неудачей лечения. Обе используемые схемы назначения азитромицина были эффективны.

Таким образом, наше наблюдение, проведенное на небольшой группе пациентов с неосложненным течением хламидийной инфекции и инфекции, вызванной *M. genitalium*, продемонстрировало безопасность и отсутствие гепатотоксического эффекта у азитромицина при правильном сборе анамнеза у пациентов, а также при проведении адекватной антибактериальной терапии.

Задачей нашего исследования не было оценить безопасность других макролидов. Однако, учитывая фармакокинетические особенности этой группы антибактериальных препаратов, следует подчеркнуть, что другие макролиды не могут быть

альтернативой азитромицину в группе пациентов, имеющих одновременно ИППП и заболевания, сопровождающиеся нарушением функции печени.

В заключение считаем важным отметить, что проведение фармакотерапии требует от врача не

только умения правильно выбрать антибактериальный препарат, но обязательно учитывать его фармакокинетические особенности и соотносить их с соматическим статусом пациента.

Литература

1. FDA. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) January – March 2010.
2. Буевров А.О. Лекарственные поражения печени. РМЖ. Медицинское обозрение. 2012; 3-6.
3. Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? РМЖ 2011; 1118-21.
4. Игнатовский А.В., Соколовский Е.В. Хламидийная инфекция: вопросы качества медицинской помощи. Урология 2011; (2):59-63.
5. Игнатовский А.В. Хламидийная инфекция у женщин – вопросы качества медицинской помощи. Журнал акушерства и женских болезней 2011; LX:139-45.