

# Вибір базового антибіотика при лікуванні уrogenітального хламідіозу — проблема антибіотикорезистентності збудника



I. С. Миронюк

**Основою комплексної терапії уражень сечостатевої системи хламідійної етіології є застосування ефективних антибактеріальних препаратів (АБП) у адекватних режимі лікування та дозі. ВООЗ визначено основні вимоги до АБП для лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ): ефективність не менше 95%, доступна вартість, хороша переносимість і низька токсичність, можливість одноразового застосування, наявність форми випуску для внутрішнього прийому, показань до застосування під час вагітності, а також повільний розвиток резистентності мікроорганізмів до засобів терапії [1].**

Рациональний вибір АБП для емпіричної терапії слід здійснювати з урахуванням наступних критеріїв: спектр активності, відповідний до передбачуваного збудника; фармакокінетика, що визначає проникнення АБП у вогнище запалення; кратність введення і тривалість курсу лікування; ефективність при урогенітальних інфекціях, доведена в рандомізованих клінічних дослідженнях; протипоказання і частота побічних ефектів; зручність застосування для пацієнта (сприяє дотриманню режиму лікування); фармако-економічні аспекти лікування.

Про окремі критерії вибору адекватного базового препарату для лікування урогенітального хламідіозу (УХ) також розповідалося у нашій попередній публікації (див. Погляд на проблему вибору базового антибіотика при лікуванні урогенітального хламідіозу / I. С. Миронюк // Здоров'я України. Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія». — 2015. — № 3(4). — С. 14-15). Але серед усього вищезгаданого саме стан чутливості мікроорганізмів до традиційно застосовуваних методів лікування є надзвичайно важливим для досягнення успіху в лікуванні. Адже відомо, що мікроорганізми мають високий ступінь адаптації до змін навколишнього середовища. Це стосується також і взаємодії мікроорганізмів, і застосовуваних проти них лікарських засобів. Хоча деякі збудники інфекційних захворювань з часу відкриття антибіотиків мало змінили характер первісної чутливості до цих препаратів (стрептококи групи А, пневмококи, менінгококи, деякі сальмонели), більшість патогенних мікробів згодом набула стійкості до широко, часом неконтрольовано і необгрунтовано, використовуваних протимікробних засобів. Найбільше значення проблема стійкості мікроорганізмів має відносно стафілококів, шигел, ешерихій, протей, серед яких антибіотикостійкі штами виділяються з найбільшою частотою [2].

Загалом проблема антибіотикорезистентності (АБР) збудників багатьох інфекційних захворювань людини уже давно стала проблемою глобального масштабу, що спонукало ВООЗ до впровадження Глобальної стратегії зі стримування стійкості до протимікробних препаратів. Швидкість, з якою формується і розповсюджується стійкість мікроорганізмів до АБП, вражає. Препарати, які ще декілька років тому були ефективними, сьогодні втрачають свої позиції, і їх використання вимушено обмежується [4].

Проблема резистентності збудників

ІПСШ до антибактеріальної терапії теж набула глобальних масштабів. Так, ВООЗ у новій Глобальній стратегії сектору охорони здоров'я з ІПСШ на 2016-2021 рр., прийнята 69-ю сесією Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я (28 травня 2016 р.), окремо зупиняється на проблемі стійкості ІПСШ, зокрема гонокока до антибіотиків, яка суттєво виросла за останні роки [5]. Проблема появи штамів гонокока, стійких до базової антибактеріальної терапії, є дуже небезпечною і викликає тривогу не лише у спеціалістів. Так, у засобах масової інформації періодично з'являються повідомлення [6, 7] про реєстрацію нових випадків виділення штамів гонокока, стійких до практично всіх відомих АБП, у т. ч. до цефіксиму і цефтріаксону, які вважаються препаратами 1-ї лінії лікування гонореї. У 2011 р. в США були вивчені штами гонокока на предмет резистентності до дії АБП. Було встановлено, що стійкість до пеніциліну є у 11,8% штамів, 22,7% були стійкі до тетрацикліну, а 13,3% — до фторхінолонів (антибіотиків, які ще недавно вважалися препаратами резерву) [7]. Не набагато краща ситуація складається з резистентністю до антибактеріальної терапії штамів *Chlamydia trachomatis* [8, 9]. Фахівці вважають, що провести повноцінну оцінку масштабів та клінічного значення резистентності штамів *Chlamydia trachomatis* до загальноприйнятої антибактеріальної терапії досить проблематично. Це пов'язано з цілим рядом причин: відсутністю загальноприйнятої практики мікробіологічного контролю виловування, реінфікуванням як причиною виявлення *Chlamydia trachomatis* у пацієнта вже після лікування, складністю та відсутністю повної стандартизації та уніфікації методик визначення чутливості хламідії до антибіотиків лабораторними методами і т. д. [9]. Але найбільшу настороженість для клініциста викликають повідомлення про невідповідність клінічних та мікробіологічних результатів лікування попереднім результатам визначення АБР *Chlamydia trachomatis* лабораторними методами — генотипічну резистентність хламідій [10].

Отже, чутливість збудника інфекційних захворювань (в т. ч. *Chlamydia trachomatis*) до засобів антибактеріальної терапії необхідно розглядати як динамічний стан, який може змінюватися як у часі, так і в залежності від умов середовища, а саме умов застосування АБП. Так, в одних умовах (в конкретний період часу, на конкретній території і т. д.) рівень чутливості штамів мікроорганізмів, які

циркулюють на даній території, до АБП може бути високим, а в протилежних умовах — на тій же території, але в інший відрізок часу (через декілька років), або на іншій території в аналогічний період рівень чутливості може бути суттєво нижчим [11, 12].

Зважаючи на основні принципи медикаментозної терапії ІПСШ, а саме критерії визначення препаратів вибору, що забезпечують оптимальне співвідношення між ефективністю лікування і доведеною безпекою лікувального засобу, наявність рекомендацій щодо переліку цих препаратів не є гарантією, що в конкретних умовах у конкретного пацієнта дані ліки будуть ефективними, адже рівень чутливості штаму збудника ІПСШ саме до цих загальноприйнятих препаратів лікуючому лікарю зазвичай не відомий. Отже, адекватна антибіотикотерапія ІПСШ повинна проводитися з урахуванням результатів визначення чутливості конкретного штаму збудника до АБП, у т. ч. з переліку рекомендованих препаратів вибору [13-15].

Теоретично лабораторне визначення чутливості виділеного штаму *Chlamydia trachomatis* до базового переліку АБП виглядає привабливо, але фантастично в клінічній практиці.

Існує ціла низка методів визначення АБР хламідій в лабораторних умовах: від класичного культурального методу на культурі клітин до виявлення генів резистентності у збудника молекулярними методами діагностики.

Етапи проведення культурального методу:

1. Хламідійним ізолятом, виділеним від хворого при посіві, заражають чутливі клітини.
2. До заражених клітин додають ростове середовище, що містить антибіотик у різних дозах.
3. Заражені клітини інкубують 5 днів при температурі +36 °С.
4. Чутливість хламідій до АБП визначається за пригніченням інфекції в уражених клітинах, тобто за зниженням числа клітин із внутрішньоклітинними включеннями. Процедура тривала, займає за часом 2 тижні [16], тому її широке впровадження в клінічну практику малоімовірно.

Дещо більш перспективною виглядає можливість розширення використання в повсякденній роботі лікарів методів полімеразно-ланцюгової реакції та секвенування (метод молекулярної діагностики з визначенням послідовності і виду геномів) з метою дізнатися про наявність у штамі збудника відомих генів резистентності до окремих

АБП. Адже на сьогодні відомо, що механізм резистентності *Chlamydia trachomatis* до всіх макролідів може формуватися за рахунок *erm*-гена, який кодує метилазу. Цей фермент забезпечує здатність мікроорганізму блокувати місце зв'язування макролідів з мікробною клітиною [17]. Відомий *mef*-ген, що кодує ефлюксий білок, відіграє роль «насоса», що «викачує» АБП з клітини. Мікроорганізми, які мають ефлюксий насос, резистентні до 14-членних макролідів (еритроміцину, рокситроміцину, кларитроміцину), але зберігають чутливість до 16-членних (спіраміцину, джозаміцину, мідекаміцину) [17, 18]. Відомі гени стійкості мікроорганізмів і до препаратів групи тетрациклінів [19]. Але в сучасних умовах очікувати широкого впровадження даного методу в клінічну практику в Україні можна лише у віддаленій перспективі.

**Згідно з останніми Європейськими рекомендаціями щодо ведення хворих з інфекціями, викликаними *Chlamydia trachomatis*, на сьогодні підбір базового антибіотика для лікування пацієнтів з УХ в роботі практикуючих лікарів проводиться емпірично з переліку препаратів 1-ї лінії (доксикалін 100 мг всередину 2 р/добу протягом 7 днів або азитроміцин 1 г всередину одномоментно), 2-ї лінії (еритроміцин, офлоксацин і левофлоксацин) або 3-ї лінії (джозаміцин по 750 мг 2 р/день протягом 7 днів) [20].**

Науковці визначають принципи емпіричного вибору АБП для лікування УХ. Так, зокрема науковці кафедри дерматовенерології Казанської державної медичної академії сформували 8 базових принципів, заснованих на рекомендаціях ВООЗ та результатах власних досліджень [21]. В будь-якому випадку примітивну модель емпіричного ведення хворих із УХ (компонент вибору антибактеріальної терапії) можна зобразити наступним чином (рис. 1).

Звичайно, модель, представлена на рисунку 1, є чисто теоретичною та спрощеною. Вона не враховує зовнішні чинники (умови ведення випадку) та індивідуальні особливості пацієнта (протипоказання до призначення окремих препаратів, ускладнений перебіг захворювання і т. д.). На практиці така модель не реалізовується, хоча з формальної точки зору допустима. Загалом, вона відображає можливий розвиток ситуації за наявності, наприклад, мультирезистентного штаму *Chlamydia trachomatis* (щось подібне

на сьогодні ми спостерігаємо при мультирезистентному туберкульозі). В ідеалі представлена модель повинна завершуватися на етапі 1-го контролю лікування з констатацією клінічного і мікробіологічного одужання. Мета лікаря – обрати базовий АБП 1-ї лінії, який з максимальною імовірністю приведе до повного одужання пацієнта з УХ після 1-го курсу лікування. Питання полягає в тому, як досягти цієї мети в умовах наростання АБР циркулюючих в популяції штамів ІПСШ (в т. ч. *Chlamydia trachomatis*) та відсутності реальної можливості проведення визначення АБР штаму збудника на етапі призначення терапії. Отже, в щоденній практичній діяльності лікаря необхідно проводити вибір базового АБП для лікування УХ із наявних альтернатив за відсутності інформації про можливу резистентність даного штаму збудника до рекомендованих АБП. Така ситуація є класичним прикладом реалізації теорії прийняття рішення в умовах невизначеності, яка широко застосовується в загальному управлінні охороною здоров'я [22] і навіть у практичній охороці здоров'я [23].

Одним із варіантів виходу з ситуації при прийнятті рішення вибору адекватного АБП для лікування конкретного пацієнта для лікуючого лікаря є оцінка імовірного ризику наявності у штаму збудника, який вразив пацієнта, до конкретних АБП в умовах життєдіяльності пацієнта. Для проведення оцінки ризику АБР необхідно врахувати, що резистентність може бути природною і набутою. Природна стійкість є постійною видовою ознакою мікроорганізму, вона відома, легко прогнозується і протягом часу залишається без змін. Натомість основною особливістю набутої резистентності є її зміна у часі. Набуття стійкості можливе 2 шляхами: мутації у власних генах мікроорганізму та отримання з зовні генетичного матеріалу, що відповідає за резистентність [24]. У нашому випадку мова буде йти про набутої резистентності штамів мікроорганізмів, які теоретично високочутливі до АБП вибору. У випадку ІПСШ за наявності АБР у збудника доцільно розглядати 2 можливі варіанти її виникнення:

- **варіант 1** – резистентність до АБП розвинулася у збудника (наприклад, *Chlamydia trachomatis*) уже після інфікування пацієнта. Це можливо, наприклад, якщо у нього вже на фоні наявності збудника в організмі (коли ми спостерігаємо первинно безсимптомний перебіг хвороби, що часто має місце при інфікуванні *Chlamydia trachomatis*) був епізод прийому АБП з інших причин, але в недостатній дозі або тривалості для санації від ІПСШ;

- **варіант 2** – пацієнт інфікувався уже резистентним до конкретних АБП штамом збудника. Цей варіант імовірний, якщо в популяції на окремих територіях широко циркулюють резистентні штами збудників ІПСШ. У такому випадку оцінити ризик наявності резистентності збудника ІПСШ до АБП провести досить легко, але за умови наявності інформації щодо результатів постійного моніторингу АБР штамів ІПСШ на території регіону, де працює лікар або проживає пацієнт [25]. Проте в Україні на сьогодні системний моніторинг резистентності штамів мікроорганізмів (в т. ч. ІПСШ) до АБП не проводиться [24].

Задачу прийняття рішення лікарем щодо вибору адекватного АБП для лікування ІПСШ у конкретного пацієнта за наявності альтернатив препаратів 1-ї лінії можна зобразити наступним чином (рис. 2).

Для спрощення схеми використані наступні скорочення: популяційна резистентність – поширеність резистентних штамів ІПСШ серед населення території проживання пацієнта; індивідуальна – наявність у конкретного пацієнта штаму збудника ІПСШ з набутою після факту інфікування резистентністю до АБП.

На прикладі УХ вибір базового АБП можна розглядати для таких схем лікування, рекомендованих Європейськими рекомендаціями з ведення хворих з інфекціями, викликаними *Chlamydia trachomatis* [20]: доксициклін 100 мг всередину 2 р/добу протягом 7 днів або азитроміцин 1 г всередину одномоментно. Ці препарати у вказаних режимах використання є ефективними та безпечними. Так, відомий метааналіз низки (12 РКД за період з 1975 р. до серпня 2001 р.) клінічних контрольованих досліджень, присвячених

порівнянню ефективності та безпечності доксицикліну 1 мг 2 р/добу протягом 7 днів і азитроміцину 1 грам одноразово у чоловіків та невагітних жінок, показав їх рівнозначну ефективність і безпечність щодо виникнення побічних ефектів [26]. Тому, за великим рахунком, лікаря необхідно оцінити імовірність наявності штаму *Chlamydia trachomatis*, який інфікував пацієнта, популяційної або індивідуальної резистентності у розумінні термінів, яке наводилося вище.

Логічно, що імовірність наявності популяційної резистентності прямо пов'язана з частотою використання оцінюваного АБП в клінічній практиці на території проживання пацієнта. При цьому важливо провести оцінку частоти використання медикаменту не лише для лікування власне УХ, а й у інших сферах медицини. Джерел інформації щодо популярності того чи іншого препарату серед населення та медичної спільноти може бути багато (аналіз наукових публікацій, спілкування з колегами, власні спостереження і т. д.). Фахівці використовують більш трудомістку методику

DDD – визначення обсягу споживання ліків – міжнародний метод визначення кількості прийнятих встановлених добових доз (DDD – defined daily dose) лікарського препарату з певним класифікаційним кодом АТС за певний період часу [27]. Ми пропонуємо використання доступних рейтингів (Топ-10, Топ-20) медикаментів за продажами в аптечній мережі та закупівлями бюджетними закладами охорони здоров'я (т. зв. «госпітальна група медикаментів»), які періодично публікуються у спеціалізованих засобах масової інформації або на спеціалізованих фармацевтичних сайтах [28]. В мережі Інтернет доступні і готові аналітичні матеріали з різних груп препаратів, регіонів і т. д. Приклад одного із таких рейтингів [29] представлено на рисунку 3.

Аналогічні рейтинги постійно формуються і для препаратів за об'ємами продажу в аптечній мережі.

Якщо оцінити представлені на рисунку 3 результати з т. зв. препаратів 1-ї лінії лікування УХ, видно, що азитроміцин є більш популярним і більш широко застосовується в медичній практиці (зокрема, в стаціонарах), ніж другий препарат вибору – доксициклін. Отже, можна зробити припущення, що імовірність наявності набутої популяційної резистентності штаму *Chlamydia trachomatis* у пацієнта до азитроміцину є вищою, ніж аналогічна імовірність до доксицикліну, адже давно відомий зв'язок між споживанням антимікробних препаратів і зростанням АБР мікроорганізмів до них [30]. Взагалі, популярність окремих АБП 1-ї лінії лікування ІПСШ в медичній практиці різних спеціальностей можна розглядати як «міну сповільненої дії», що вже зіграла, на нашу думку, свою роль в розвитку мультирезистентності до популярних АБП окремих штамів гонокока або, наприклад, мікобактерій – ситуація з обмеженням використання рифампіцину [31].

Імовірність індивідуальної резистентності – наявність у конкретного пацієнта штаму збудника ІПСШ з набутою після факту інфікування резистентністю до АБП – можна оцінити на основі анамнестичних даних, отриманих під час консультування пацієнта. Зокрема необхідно дізнатися, чи були епізоди ІПСШ в минулому? Чи були епізоди прийому АБП з переліку альтернатив 1-ї лінії з різних причин (за різними показаннями)? Звичайно, не завжди можливо отримати повну і достовірну інформацію, але сам факт прийому пацієнтом одного із рекомендованих АБП в минулому повинен насторожити лікаря щодо імовірності набутої резистентності штаму *Chlamydia trachomatis* до даного АБП.

Загалом, базуючись на вищевикладеному, у своїй практиці ми застосовуємо призначення «наївному» пацієнту (пацієнт, у якого ІПСШ діагностовано вперше) з УХ доксициклін (за відсутності протипоказань), а пацієнту «з анамнезом» (наявність епізодів лікування ІПСШ в минулому, прийом препаратів тетрациклінового ряду в період часу, що співпадає з імовірним періодом від моменту інфікування *Chlamydia trachomatis*, до прикладу, з періоду початку статевого життя, та інше) – азитроміцин, які є препаратами 1-ї лінії.

Список літератури знаходиться в редакції. 3

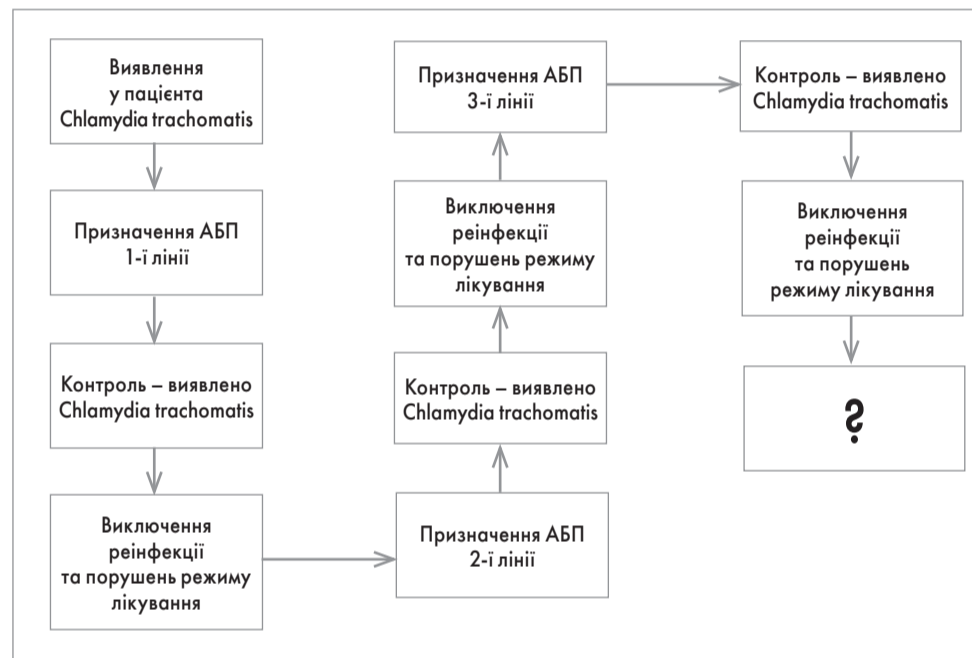


Рис. 1. Примітивна модель емпіричного ведення випадку (компонент вибору антибактеріальної терапії) при УХ

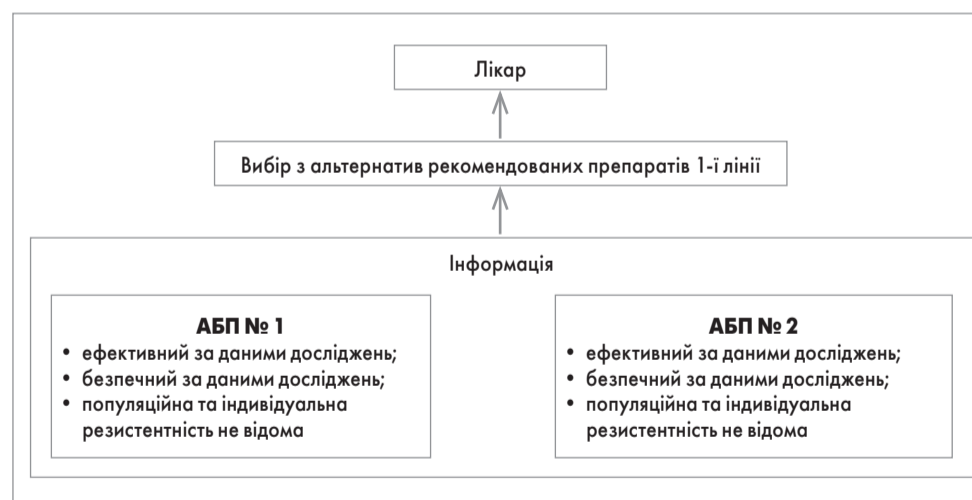


Рис. 2. Задача прийняття рішення лікарем щодо вибору адекватного АБП для лікування ІПСШ у конкретного пацієнта



Рис. 3. Приклад рейтингу АБП: Топ-10 за лікарськими призначеннями у стаціонарі