

Л.Б. Маркін, О.В. Шахова

РАЦІОНАЛЬНА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

e-mail: e-shakhova@ukr.net

Резюме: Проаналізовано та систематизовано існуючі варіанти антибактеріальної терапії гінекологічних хворих із урахуванням спектру збудників, клінічної мікробіології, фармакодинаміки та фармакокінетики антибактеріальних лікарських засобів, як існуючих, так і тих, що створюються. Визначено оптимальні комбінації та ліки, що використовуються в якості монотерапії, особливо відносно штамів мікроорганізмів, резистентних до стандартної фармакотерапії, прийнятої в більшості стаціонарів; виявлено високу активність фторхінолонів (золев) стосовно збудників, резистентних до пеніцилінів, цефалоспоринів та/або аміноглікозидів.

Ключові слова: антибактеріальна терапія, антибіотики, золев.

Вступ. Сучасні підходи до консервативного та оперативного лікування гнійно-інфекційних захворювань у гінекологічній практиці неможливо уявити без антибактеріальної фармакотерапії (ФТ). У той же час, проблема раціональної антибіотикотерапії гінекологічних хворих часто представляє значні труднощі та залишається одним із найскладніших питань практичної гінекології. Це пов'язано з величезною кількістю антибактеріальних лікарських засобів (ЛЗ), як існуючих так і тих, що створюються, зі спектром збудників інфекційних захворювань, що постійно змінюються, змішаною аеробною, анаеробною та атипичною інфекцією, а також із резистентністю мікроорганізмів³.

Для правильного вибору антибактеріального ЛЗ необхідно мати не тільки дані анамнезу та результати обстежень кожної конкретної хворої, але й інтерпретувати та застосувати існуючі уявлення про вірогідний патогенний мікроорганізм. Це принципово відрізняє антибактеріальну терапію від ФТ інших типів захворювань. Призначення антибактеріальних ЛЗ потребує знань не лише клінічної фармакології, але й клінічної мікробіології³.

Проведення плацебо-контрольованих клінічних досліджень при лікуванні гнійно-запальних захворювань органів малого тазу суперечить етичним принципам. У зв'язку із цим доводиться оцінювати проведену ФТ ретроспективно. В той же час, перевагу слід надавати аналізу результатів проведених клінічних досліджень⁹.

Мета дослідження – пошук, аналіз та систематизація інформації щодо існуючих варіантів антибактеріальної ФТ гінекологічних хворих із урахуванням спектру збудників, клінічної мікробіології, клінічної фармакології ЛЗ, як існуючих, так і тих, що створюються, для визначення оптимальної комбінації антибактеріальних ЛЗ, активних відносно штамів мікроорганізмів, резистентних до стандартної ФТ, прийнятої в більшості стаціонарів.

Матеріали та методи дослідження. Здійснено аналіз доступних інформаційних ресурсів мережі *Internet*, фахових наукових періодичних видань України, іноземних фахових видань, медичної бази даних *Medline*. Використано методи: інформаційного пошуку, бібліографічний, аналітико-порівняльний.

Результати дослідження та їх обговорення. Етіологія гнійно-запальних захворювань внутрішніх статевих органів характеризується наявністю змішаної мікрофлори (табл. 1). Асоціації організмів включають анаеробні бактерії, факультативні грамнегативні бактерії та факультативні стрептококи.

Діагностика та лікування гнійно-запальних захворювань повинні бути скеровані, в першу чергу, на 4 групи основних патогенів: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamidia trachomatis*, анаеробні та грамнегативні факультативні бактерії, такі як *E. coli*.

За клінічним перебігом гнійно-запальних захворювань поділяють на неускладнені та ускладнені форми, які відрізняються за перебігом, патоморфологічною картиною та еті-

ологією. До неускладнених форм відносять гострий гнійний сальпінгіт.

У неускладнених (гострих) ситуаціях успіх визначається адекватною ФТ специфічної

інфекції, тому що розвиток гострого гнійного сальпінгіту найчастіше пов'язаний з *Neisseria gonorrhoeae* та *Chlamidia trachomatis*¹⁸.

Таблиця 1. Етіологія гнійних запальних захворювань внутрішніх жіночих статевих органів

Вірогідний збудник				
факультативні (аероби)			анаероби	
грам-позитивні	грамнегативні	інфекції, що передаються статевим шляхом	грам-позитивні	грам-негативні
<i>Streptococcus, Enterococcus, Staph. aureus, Staph. epidermidi</i>	<i>E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Pseudomonas</i>	<i>N. gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, M. hominis, U. urealyticum, Gardnerella vaginalis</i>	<i>Clostridium, Peptostreptococcus</i>	<i>B. fragilis, Prevotella species, Prevotella bivia, Prevotella disiens, Prevotellamelaninogenica, Fusobacterium</i>

У випадку запізнілої або неадекватної терапії гострого сальпінгіту чи ендометриту перебіг захворювання приймає затяжний характер, при якому ендогенна інфекція та її наслідки висуваються на перший план. При прогресуванні гнійного процесу до специфічних збудників приєднується ендогенна флора нижніх відділів статевих шляхів – грам-позитивні та грамнегативні аеробні бактерії, а також анаероби, що призводить до пельвіоперитоніту з частковим обмеженням гнійного ексудату або до піосальпіксу чи тубооваріального утвору. Саме це визначає труднощі в терапії, які виникають у таких хворих^{1,2}. Таким чином, при наявності ускладнених форм запалення (хронічний гнійний процес) ФТ патології, що розглядається, повинна бути скерована на асоціативну флору. Наведену точку зору підтверджує показова експериментальна модель інтраабдомінального сепсису Вейнштейна, яка дозволила краще зрозуміти питання мікробіології та патогенезу змішаної аеробно-анаеробної інфекції гнійних запальних захворювань¹².

У моделі перитонеального запалення грамнегативні бактерії (насамперед *E. coli*) є однією з основних причин високої смертності хворих. Подібні зміни відзначаються також при гнійних запальних захворюваннях внутрішніх статевих органів.

Найважливішими в асоціації бактерій, що виявляються у хворих з ускладненими формами запалення, є анаеробні бактерії, в зв'язку з чим ФТ, що призначається, повинна мати високу антианаеробну активність. *B. fragilis*, як і інші анаероби, відповідає за формування абсцесу та є практично універсальним етіологічним фактором абсцедування. Серед інших анаеробних бактерій най-

більш частими збудниками є *P. bivius*, *P. disiens* та пептострептококи¹¹.

Питання ролі ентерококу в розвитку змішаної анаеробно-аеробної інфекції гнійно-запальних захворювань статевих органів залишається дискусійним. Дані останніх років свідчать про можливу роль ентерококу в підтриманні змішаного аеробно-анаеробного запалення та підвищенні вірогідності бактеріємії. Існують дослідження, що підтверджують ефект синергізму між *E. faecalis* та *B. fragilis*. Експериментальні дані свідчать про участь ентерококу в запальному процесі в якості копатогену з *E. coli*. Деякі автори пов'язують розвиток ентерококової інфекції з передопераційною профілактикою чи тривалою ФТ цефалоспоринами. Інші дослідження, проведені у хворих з інтраабдомінальною інфекцією, свідчать про те, що виявлення ентерококів у культурі ізолятів можна розглядати як фактор, що вказує на відсутність ефективної антибактеріальної ФТ⁴.

Отже, на сьогодні, одні дослідники вважають, що ентерококи не є ініціюючою причиною та не мають самостійного значення при змішаній інфекції, в той час як інші впевнені в недооцінці ролі ентерококів. Якщо ці мікроорганізми ігнорували 10 років тому, то на даний час їх слід розглядати як один з основних патогенів гнійного запалення (табл. 2).

Існуючі спостереження свідчать про те, що 2/3 штамів анаеробів, а саме *Prevotella*, продукують β-лактамази, що робить їх малочутливими до I покоління цефалоспоринів. У таких випадках ЛЗ вибору залишаються метронідазол, лінкоміцин, кліндаміцин та хлорамфенікол, а також антианаеробні цефалоспорини II покоління цефокситин, цефотетан, цефметазол¹⁵.

Таблиця 2. Активність антибактеріальних ЛЗ проти анаеробних бактерій

Антибактеріальний ЛЗ	Peptostreptococcus	Clostridium	Bacteroides fragilis	Prevotella
Уреїдопеніциліни (мезлоцилін, піперацилін)	++++	++++	+++	+++
β-лактама + інгібітор β-лактамаз	++++	++++	++++	++++
I покоління цефалоспоринів (цефалотин, цефазолін)	++++	+++	+	++
II покоління цефалоспоринів (цефуросим, цефамандол)	++++	+++	++++	++++
Цефокситин, цефотетан, цефметазон, моксалактама	++++	+++	++++	++++
III покоління цефалоспоринів (цефотаксим, цефтріаксон)	++++	+++	+++	++
Карбопенемі (меропенем, іміпенем/циластатин)	++++	++++	++++	++++
Метронідазол	++++	+++	++++	++++
Кліндаміцин	++++	++++	+++	++++
Хлорамфенікол	++++	++++	++++	++++

З іншого боку, антианаеробні цефалоспорици – цефаміцини (цефокситин, цефотетан, цефметазол) проявляють досить високу активність стосовно цих збудників. Зокрема, 85–95% штамів *B. fragilis* чутливі до цефокситину, так само як і 95% *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens* та *Prevotella melaninogenica*. Результати досліджень останніх років свідчать про низький рівень резистентності цих збудників до цефокситину та інших цефаміцинів. Активність цефотетану близька до такої цефокситину, однак активність ЛЗ *in vitro* виявляється в 2–3 рази нижчою, хоча знайти підтвердження цій різниці *in vitro* в клінічній практиці важко⁷.

Кліндаміцин, лінкоміцин, хлорамфенікол, метронідазол демонструють високу активність проти анаеробних бактерій, включаючи грамположитивні коки, клостридії, *B. fragilis*, *Prevotella spp.*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens* та *Prevotella melaninogenica*. Дослідження *in vitro* свідчать про те, що всі вказані ЛЗ проявляють високу активність стосовно анаеробних бактерій, результати клінічних досліджень підтверджують їх клінічну ефективність. Дані останніх років вказують на зростання резистентності деяких анаеробних бактерій до вказаних ЛЗ. Незважаючи на те, що розглянуті антибактеріальні ЛЗ високоактивні щодо анаеробних збудників, кожен із них має свої слабкі сторони, що пов'язано з розвитком побічних реакцій на ЛЗ та обмежує їх застосування в клінічній практиці^{1,6}.

Метронідазол належить до бактерицидних засобів та має високу активність стосовно *Bacteroides*, у тому числі *B. fragilis*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium*, *Clostridium* та більшості анаеробних грамположитивних коків (*Peptostreptococcus* тощо). Резистентність серед *Bac-*

teroides до цього ЛЗ вкрай низька. В клінічних дослідженнях метронідазол зарекомендував себе як високоефективний засіб для лікування гнійно-інфекційних захворювань у гінекології⁹. Враховуючи те, що основний спектр активності вказаного ЛЗ обмежений анаеробною флорою, доцільно поєднувати його з аміноглікозидами.

При короткотривалому курсі призначення метронідазолу частота розвитку побічних ефектів відносно невисока. Однак, досі залишається спірним питання про канцерогенну дію групи нітроїмідазолів, зокрема метронідазолу, що все ж може обмежувати його широке застосування.

Кліндаміцин проявляє високу активність стосовно більшості анаеробних бактерій. Однак, близько 10–15%, а за деякими даними 20–38%, *B. fragilis* резистентні до кліндаміцину та лінкоміцину. Активність кліндаміцину щодо *Prevotella spp.* залишається досить високою. Існують дані про резистентність *Fusobacterium* та *Clostridium* до лінкозамідів, однак, ці штами не мають широкого розповсюдження, а тому і клінічного значення. Проявляючи високу активність стосовно грамположитивних коків, навіть щодо метицилінрезистентних стафілококів, кліндаміцин є неактивним проти грамнегативних бактерій, що вимагає його призначення в комбінації з іншими ЛЗ¹¹.

У розвинутих країнах кліндаміцин практично повністю витіснив лінкоміцин через його більшу активність стосовно грамположитивних коків та анаеробних бактерій. Однак, у нашій країні через суттєву вартість цього ЛЗ стандартним лінкозамідом залишається лінкоміцин. У той же час, застосування як кліндаміцину, так і лінкоміцину пов'язано з ри-

зиком розвитку псевдомембранозного коліту (від 0,3 до 21%).

Хлорамфенікол досить рідко (один випадок на 100000) викликає ушкодження кісткового мозку, клітин крові, зокрема еритроцитів. Разом із тим, якщо ускладнення вже розвинулись, можливий летальний наслідок. Концентрація ЛЗ у крові понад 25 мкг/мл, вважається небезпечною для життя. Резистентність анаеробної флори до хлорамфеніколу та метронідазолу на даний час не є значною проблемою.

Неможливо не зазначити, що висока активність стосовно анаеробних бактерій властива комбінації β-лактамних антибіотиків та інгібіторів β-лактамаз (ампіцилін/сульбактам, амоксицилін/клавуланова кислота, піперацилін/тазобактам)¹³.

Серед грамнегативних бактерій найбільш частою причиною гнійних інфекцій статевих органів є *E. coli*. В останні роки відзначається збільшення кількості резистентних штамів до ампіциліну та цефалоспоринів I та II покоління (цефалотин, цефазолін, цефаман-

дол), тому призначення цих ЛЗ необхідно комбінувати з аміноглікозидами.

Третє покоління цефалоспоринів зберігає високу активність проти бактерій сімейства *Enterobacteriaceae*. Карбапенеми (іміпенем/циластатин, меропенем) та монобактами (азтреонам) забезпечують високу активність проти грамнегативних аеробів. При грамнегативній інфекції виявляються ефективними β-лактамні засоби в комбінації з інгібіторами β-лактамаз¹⁵. Високу активність стосовно грамнегативних факультативних аеробів проявляють фторхінолонові антибіотики, такі як ципрофлоксацин, офлоксацин, а також більш новий – золев. Діючою речовиною цього ЛЗ є левофлоксацин; як й інші фторовані хінолони, золев активний стосовно грампозитивних та грамнегативних патогенів (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *E.coli*, *Proteus*, *Clostridium*, *Klebsiella*), у тому числі проти штамів, резистентних до пеніцилінів, цефалоспоринів, аміноглікозидів (табл. 3).

Таблиця 3. Активність антибактеріальних ЛЗ проти грамнегативних бактерій

Антибіотик	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Proteus</i>
Уреїдопеніциліни (мезлоцилін, піперацилін)	+++	+++	++++
β-лактам + інгібітор β-лактамаз	++++	++++	++++
Гентаміцин/тобраміцин	++++	++++	++++
I покоління цефалоспоринів (цефазолін)	++(+)	+++	+++
II покоління цефалоспоринів (цефуроксим, цефамандол)	++++	+++	++++
Цефокситин, цефотетан, цефметазон	++++	+++	++++
III покоління цефалоспоринів (цефотаксим, цефтріаксон)	++++	++++	++++
Карбопенеми (іміпенем/циластатин, меропенем)	++++	++++	++++
Азтреонам	++++	++++	++++
Фторхінолони (левофлоксацин - золев)	++++	++++	++++

Ентерококи виділяються в 5–10% хворих із гнійно-запальними захворюваннями статевих органів. Як було наведено вище, роль цих бактерій досі залишається спірною, хоча вже 10 років тому стали говорити про цей патоген як про проблему, що насувається. Ентерокок іноді відносять до проблемних збудників, що пов'язано з його низькою чутливістю до багатьох антибіотиків. Тим не менше, пеніциліни (ампіцилін, амоксицилін) у вигляді монотерапії чи в комбінації з аміноглікозидами досі зберігають високу чутливість стосовно вказаного збудника. Тому застосування ампіциліну в комбінації з інгібіторами β-лактамаз доцільно як із позиції активності стосовно ентерокової інфекції, так і з точки зору антианаеробної активності⁷.

Ванкомицин також проявляє високу активність проти ентерококів, але цей ЛЗ залишається засобом резерву через його побічні ефекти та високу вартість. Пеніциліни розширеного спектру дії або антисинегійні пеніциліни (піперацилін, уреїдопеніциліни) ефективні проти ентерококів.

Анаеробні стрептококи, такі як стрептококи групи В, також є частою етіологічною причиною гінекологічних інфекцій. Ці збудники високочутливі до цефалоспоринів I–III поколінь та лінкозамідів (лінкоміцин, кліндаміцин). У цьому випадку група лінкозамідів має певні переваги над цефалоспоринами за рахунок їх активності стосовно анаеробної флори. В той же час, цефалоспорини II–III покоління активні проти грамнегативних

бактерій, що значно відрізняє їх від лінкоміцину та кліндаміцину¹⁰.

Традиційний підхід до ведення хворих із гнійно-запальними захворюваннями статевих органів широко застосовується в багатьох клініках. Стартовими ЛЗ у даному випадку є комбінація пеніцилін/аміноглікозиди, ампіцилін або цефалоспорины I покоління (цефалотин, цефазолін). Така схема ФТ забезпечує клінічний ефект у 70–90% хворих. Пацієнтам, які не дають відповіді на ФТ, до лікування додають або кліндаміцин, або лінкоміцин, який, однак, поступається йому активністю, чи хлорамфенікол для посилення антианаеробної активності. Якщо гнійно-запальні захворювання статевих органів викликані збудниками, резистентними до пеніцилінів, цефалоспоринов та/або аміноглікозидів, ФТ доцільно проводити фторхінолонами (золев). При застосуванні внутрішньо золев швидко та майже повністю всмоктується, приймання їжі дещо впливає на всмоктування ЛЗ; пік концентрації його в плазмі спостерігається через 1 год. після приймання. Абсолютна біодоступність – майже 100%. Після застосування внутрішньо золев виводиться з плазми відносно повільно, період напіввиведення становить 6–8 год., 85% виводиться нирками. Суттєвої різниці щодо фармакокінетики після доведеного та перорального застосування не спостерігається. Одна таблетка золева містить левофлоксацину гемігідрату еквівалентно левофлоксацину 250 мг, 500 мг або 750 мг. Медикамент приймають 1-2 рази на добу, доза залежить від типу збудника та важкості клінічного перебігу інфекції, тривалість ФТ не повинна перевищувати 14 днів. Рекомендовано продовжувати ФТ щонайменше впродовж 48–72 год. після нормалізації температури тіла та/або підтвердженого мікробіологічними методами знищення збудника.

За даними клінічних досліджень, різні комбінації антибіотиків із низькою антианаеробною активністю (стосовно *Bacteroides* та групи *Prevotella*) при гнійно-запальних захворюваннях статевих органів забезпечують успішне лікування в 70–90% випадків, у 5–29% хворих вони викликають серйозні ускладнення, такі як абсцес або септичний тромбоз. Отже, не виправдано та недоцільно наражати 10–30% хворих на ризик розвитку ускладнень, що загрожують життю¹⁴.

Останні дослідження свідчать про те, що раннє призначення антибактеріальних ЛЗ, активних стосовно анаеробних грамнегативних бактерій, є логічним у розвитку бактери-

ального запалення, попередження розвитку ускладнень та зниження смертності у гінекологічних хворих. Саме тому більш агресивна стартова ФТ з використанням ЛЗ, ефективних відносно *Bacteroides* та групи *Prevotella*, не чекаючи відсутності ефекту від ФТ, що проводиться, стала стандартною в лікуванні змішаної анаеробно-аеробної інфекції.

В дослідженнях, які включали ліки з високою активністю відносно вказаних вище анаеробів, частота успішної ФТ достовірно вища та складає 87–100%, а ризик розвитку значних ускладнень коливається в межах 0–15%. Це можна розцінювати як досягнення, беручи до уваги все зростаючу резистентність мікроорганізмів.

Серед антианаеробних агентів у якості засобів вибору можуть розглядатись лінкозаміди, метронідазол, а також антианаеробні цефалоспорины II, III та IV покоління (цефокситин, цефотетан, моксалактам, цефметазон), а також карбапенеми та азтреонам. Наявні дані спонукають до перегляду існуючих рекомендацій відносно стартової ФТ.

На теперішній час очевидним є те, що ФТ гнійно-запальних захворювань статевих органів жінки не може проводитись медикаментом або ЛЗ із обмеженим спектром активності по відношенню тільки до грамположитивних або тільки грамнегативних, лише аеробних чи лише анаеробних бактерій. Існує життєва необхідність призначення або комбінації антибактеріальних ЛЗ, які діють на основні патогени, чи застосування нових потужних антибактеріальних ЛЗ, що забезпечують достатній клінічний ефект у вигляді монотерапії¹.

Серед існуючих варіантів початкової ФТ гнійно-запальних захворювань статевих органів жінки актуальна комбінація кліндаміцину або метронідазолу з амінотрікозидами, які мають високу активність проти грамнегативних бактерій (кліндаміцин/гентаміцин чи лінкоміцин/гентаміцин). При призначенні сумісно з антианаеробними ЛЗ амінотрікозиди є стандартними засобами вибору.

Традиційно амінотрікозиди призначають 2–3 рази на добу, відповідно через 8–12 год. Вважається, що 2–3-х разове призначення амінотрікозидів необхідне для підтримання постійної кількості ЛЗ у крові, яка перевищує мінімальну пригнічуючу концентрацію для патогенних збудників упродовж всього курсу ФТ. Однак, в останні роки складається враження, що схема 80 мг кожні 8 год. не є оптимальною, тому що в амінотрікозидів виявлено потужну постантибіотичну дію, яка проявляється збереженням антибактеріаль-

ної активності після зниження концентрації ЛЗ у крові майже до нуля. Цей ефект дозозалежний та пов'язаний не тільки з піком концентрації антибіотика в крові, але й з численними іншими факторами⁵.

Останніми дослідженнями доведено, що одноразове призначення добової дози аміноглікозидів принаймні не менш ефективно і не пов'язане з великим ризиком розвитку побічних ефектів. Дані літератури свідчать про те, що одноразове призначення або, так звана, «пульс-терапія» аміноглікозидами має перевагу перед традиційними схемами призначення як у плані клінічної ефективності, так і більш низькою нефро- та ототоксичністю – відповідно на 13 та 33%. У 90-х роках близько 27% госпіталів США застосовували методику одноразового призначення аміноглікозидів. На теперішній час, ця практика стала рутинною вже у 80% стаціонарів США. Необхідно також враховувати, що вказаний режим призначення аміноглікозидів має суттєву економічну ефективність^{16,19}. Такий підхід забезпечує високий клінічний та бактеріологічний ефект. Останні дані свідчать про те, що аміноглікозиди можуть бути замінені на монобактами, що забезпечує дещо більшу ефективність та кращу переносимість ФТ. Однак, економічна доцільність таких схем не підтверджена та потребує подальшого дослідження. Альтернативою є комбінація цефалоспоринів II покоління з антианаеробною ефективністю (цефокситин, цефотетан тощо) та доксицикліну. У дослідженні *S. McNeeley*¹⁷ був проведений аналіз затратної ефективності 3-х схем, які найчастіше використовуються для антибактеріальної ФТ неускладнених та ускладнених (тубооваріальний абсцес) форм гнійно-запальних захворювань малого тазу. Всі режими, які порівнювались (цефотетан/доксициклін, кліндаміцин/гентаміцин, ампіцилін/кліндаміцин/гентаміцин) продемонстрували приблизно подібну ефективність при лікуванні неускладнених форм гнійно-запальних захворювань малого тазу. Найбільш економічною у даному випадку виявилась комбінація цефотетану та доксицикліну. В той же час, при лікуванні тубооваріального абсцесу потрійна ФТ (ампіцилін/кліндаміцин/гентаміцин) продемонструвала максимальну ефективність також із позиції вартості та ефективності.

На окрему увагу в лікуванні змішаної інфекції малого тазу заслуговують комбінації β-лактамних антибіотиків із інгібіторами β-лактамаз. Перевага цих ЛЗ полягає в їх високій активності стосовно аеробних та анаеробних бактерій, в тому числі тих, які проду-

кують β-лактамази. В той же час, при порівнянні з багатьма іншими ЛЗ ця комбінація виявляється ефективною стосовно ентерококів та анаеробів¹⁵. Слід мати на увазі, що при наявності хламідійної інфекції дані комбінації потребують додавання ЛЗ із антихламідійною активністю, наприклад, пероральне приймання доксицикліну або фторхінолонів (золев). Серед цієї групи до найбільш досліджених ЛЗ належать ампіцилін/сульбактам (уназин), амоксицилін/клавуланова кислота (аугментин), а також тикартицилін/клавуланова кислота (тиментин) та дещо новіший ЛЗ пиперацилін/тазобактам (зосин). Численні дослідження свідчать про те, що дані поєднання виявляються не менш ефективними, ніж стандартні комбінації метронідазол/гентаміцин, II покоління цефалоспоринів/доксициклін та кліндаміцин/гентаміцин.

Щодо застосування цефалоспоринів III генерації, слід звернути увагу, що при лікуванні гнійно-септичних захворювань органів малого тазу позитивний результат дає комбінація цефтазидим/доксициклін (до 90%), так само як і ефективність поєднання кліндаміцин/гентаміцин. Однак, використовувати стандартний антисептичний цефалоспорин при незначній ролі синегнійної палички у виникненні гнійно-запальних захворювань органів малого тазу є малообґрунтованим та недоцільним. Разом із тим, важлива роль *B. fragilis* та їх висока резистентність до III покоління цефалоспоринів (до цефоперазону та цефотаксиму вона сягає 50%) обмежує їх використання в якості монотерапії та потребує їх комбінації з антианаеробними ЛЗ, наприклад, метронідазолом.

Таким чином, низка ЛЗ, завдяки адекватно широкому спектру антибактеріальної активності може ефективно використовуватись при лікуванні аеробно-анаеробної інфекції у вигляді монотерапії. До таких ЛЗ можна віднести антианаеробні цефалоспориноліди – цефаміциноліди (цефокситин, цефотетан, цефметазол), уреїдопеніциліни, β-лактамні антибіотики з інгібіторами β-лактамаз, карбапенеми, деякі фторхінолони (лнвофлоксацин).

Однак, зростаюча в останній час резистентність *E. coli*, інших факультативних аеробів та *B. fragilis* до пиперациліну та мезлоциліну обмежує застосування уреїдопеніцилінів у якості монотерапії, в той час як вони можуть використовуватись з метою профілактики післяопераційних бактеріальних ускладнень в акушерській та гінекологічній практиці.

На сьогодні роль *Chlamydia trachomatis* нарівні з *N. gonorrhoeae* вважається доведеною при гострій неускладненій, як правило, ам-

булаторній гінекологічній інфекції. При визначенні режиму ФТ такої інфекції обраний антибактеріальний ЛЗ повинен бути активним стосовно цих патогенів¹⁸.

У той же час, дослідження ФТ ускладнених гнійно-запальних захворювань свідчать про

те, що включення ЛЗ із антихламідійною активністю не є в таких випадках обов'язковим на відміну від ЛЗ із антианаеробною активністю. Подібний підхід виправданий також при виборі режиму антибіотикопротекції.

Висновки:

Стартовими лікарськими засобами при традиційному підході до ведення хворих із гнійно-запальними захворюваннями статевих органів є комбінація пеніцилін/аміноглікозиди, ампіцилін або цефалоспорины I покоління (цефалотин, цефазолін). Така схема ведення хворих забезпечує клінічний ефект у 70–90% хворих. Пацієнткам, які не дають відповіді на зазначену ФТ, з метою

посилення антианаеробної активності до лікування додають кліндамідин, лінкомідин або хлорамфенікол. Якщо гнійно-запальні захворювання статевих органів викликані збудниками, резистентними до пеніцилінів, цефалоспоринов та/ або аміноглікозидів, фармакотерапію доцільно проводити фторхінолонами (левофлоксацин).

Література:

1. Балакишина Н.Г. Оптимизация лечения гнойных воспалительных заболеваний придатков матки / Н.Г. Балакишина // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – №4. – С. 77-78.
2. Балакишина Н.Г. Прогнозирование исходов хирургического лечения гнойных воспалительных заболеваний придатков матки / Н.Г. Балакишина, Л.И. Кох, В.П. Леонов // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – №3. – С. 7-11.
3. Гельфанд Б.Р. Антибиотики при абдоминальной хирургической инфекции / Б.Р. Гельфанд // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – №11. – С. 11-18.
4. Иммуная реабилитация гинекологических больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза / С.Н. Буянова, Н.А. Щукина, Т.С. Будыкина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – №2 – С. 63-66.
5. Краснопольский В.И. Гнойная гинекология / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина. – М.: МЕДпресс, 2001. – 288 с.
6. Оценка эффективности режимов антибактериальной терапии при осложненных формах воспалительных заболеваний органов малого таза / О.В. Макаров, Б.Р. Гельфанд, Е.С. Платова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2002. – №5. – С. 19-23.
7. Подзолкова Н.М. Тяжелые бактериальные инфекции в акушерстве и гинекологии / Н.М. Подзолкова, Т.И. Никитина // Инфекции и антимикробная терапия. – 2004. – №3. – С. 89-93.
8. Принципы диагностики и терапии гнойных воспалительных заболеваний придатков матки / В.С. Горин, М.Е. Сагинор, Н.А. Мальтинская [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – №5. – С. 30-37.
9. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Руководство для практикующих врачей / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, П.Р. Абакарова [и др.]; под общ. ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. – М.: Литтерра, 2008. – 1152 с.
10. Сидоренко С.В. Рациональная антибиотикотерапия и доказательная медицина / С.В. Сидоренко // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – №46. – С. 13-17.
11. Сидорова И.С. Принципы лечения воспалительных заболеваний внутренних половых органов / И.С. Сидорова, Н.А. Шещукова // Акушерство и гинекология. – 2007 – №4. – С. 56-68.
12. Anaerobes in pelvic inflammatory disease: implications for the Centers for Disease Control and Prevention's guidelines for treatment of sexually transmitted diseases / C.K. Walker, K.A. Workowski, A.E. Washington [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 1999. – №28. – P. 29-36.
13. Beta-lactamase production by oral anaerobic Gram-negative species in infants in relation to previous antimicrobial therapy / S. Nyfors, S. Nyfors, E. Kononen [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 1999. – №43. – P. 1591-1594.
14. Hedberg M. Antimicrobial susceptibility of Bacteroides fragilis group isolates in Europe / M. Hedberg, C.E. Nord // Clin. Microbiol. Infect. – 2003. – №9. – P. 475-488.
15. Investigation of the potential role of Enterococcus faecalis in the pathophysiology of experimental peritonitis / P. Montravers, A. Andreumont, L. Massias [et al.] // J. Infect. Dis. – 1994. – №169. – P. 821-830.
16. Medically sound, cost-effective treatment for pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess / S.G. McNeeley, S.L. Hendrix, M.M. Mazzoni [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – №178. – P. 1272-1278.
17. Risk factors for a complicated clinical course among women hospitalized with pelvic inflam-

- matory disease / *D.J. Jamieson, A. Duerr, M.A. Macasaet [et al.] // Infect. Dis. Obstet. Gynec. – 2000. – №8. – P. 88-93.*
18. *Simms I.* Pelvic inflammatory disease epidemiology: what do we know and what do we need to know? / *I. Simms, J.M. Stephenson // Sex. Transm. Inf. – 2000. – №76. – P. 80-87.*
19. *Taylor-Robinson D.* Investigating the microbial aetiology of pelvic inflammatory disease / *D. Taylor-Robinson // Sex. Transm. Infect. – 2003. – №79. – P. 424-425.*

УДК 618.1-85.33

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Л.Б. Маркин, Е.В. Шахова

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Резюме: Проанализированы и систематизированы существующие варианты антибактериальной фармакотерапии гинекологических больных с учетом спектра возбудителей, клинической микробиологии, фармакодинамики и фармакокинетики антибактериальных лекарственных средств (ЛС), как существующих, так и создающихся. Определены оптимальные комбинации и ЛЗ, использующиеся в качестве монотерапии, особенно относительно штаммов микроорганизмов, резистентных к стандартной терапии, принятой в большинстве стационаров; выявлена высокая эффективность фторхинолонов (золев) по отношению возбудителей, резистентных к пенициллинам, цефалоспорином и/или аминогликозидам.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, антибиотики, золев.

UDC 618.1-85.33

RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY OF GYNECOLOGICAL PATIENTS

L.B. Markin, O.V. Shakhova

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Summary: The current options of antibiotic therapy of gynecologic patients have been analyzed and systematized with regard to the spectrum of pathogens, clinical microbiology, pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibiotics, both existing and those that are being created. The optimal combination of medications used as monotherapy, especially against strains of microorganisms resistant to standard treatment, prevalently used in hospitals, has been determined. The high activity of fluoroquinolones (levofloxacin) against pathogens resistant to penicillins, cephalosporins and/or aminoglycosides has been revealed.

Keywords: antibiotic therapy, antibiotics, zolev.

Надійшла до редакції 24.12.2012 р.