

Г.И. Мавров^{1,2}, Л.И. Пиньковская¹

¹ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков

²Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

Оптимальная форма доксициклина в лечении половых хламидийных и микоплазменных инфекций

В статье приведена характеристика антибиотиков тетрациклинового ряда. Показано их значение в лечении хламидийной и микоплазменной инфекции.

Цель работы — изучить эффективность применения доксициклина моногидрата в лекарственной форме в виде растворимой таблетки «Юнидокс солютаб» при лечении различных клинических форм урогенитального хламидиоза.

Материалы и методы. Приведены данные лечения 141 больного мочеполовым хламидиозом и микоплазмозом. Больным неосложненными формами заболевания (уретрит, эндоцервицит) доксициклина моногидрат был назначен по 100 мг внутрь два раза в сутки на протяжении 10 дней. При лечении осложненных форм (уретропростатит, аднексит) курс терапии составил 15–20 дней.

Результаты и обсуждение. Клинический эффект (разрешение симптомов и признаков) отмечен у 133 пациентов из 141 ((94,3 ± 1,9) %). Микробиологический эффект лечения (отсутствие *C. trachomatis* и *U. urealyticum*) составил (97,2 ± 1,4) %.

Выводы. Доксициклина моногидрат в форме растворимой таблетки «Юнидокс солютаб» является эффективным средством лечения урогенитальных хламидийных и микоплазменных (уреаплазменных) инфекций и позволяет достичь положительного результата в 96–98 % случаев с побочными эффектами не более 3 %.

Ключевые слова

Chlamydia trachomatis, *Ureaplasma urealyticum*, лечение, доксициклина моногидрат.

Тетрациклины являются одними из первых антибиотиков, поскольку были открыты в середине 1940-х годов. В основе химического строения тетрациклинов лежит конденсированная 4-циклическая химическая структура — тетрациклин. Первый из антибиотиков этой группы — хлортетрациклин — был выделен из культуральной жидкости *Streptomyces aureofaciens*. В дальнейшем окситетрациклин выделен из *S. rimosus*. Другие тетрациклины получены как природные молекулы из различных видов стрептомицет (*S. aureofaciens*, *S. rimosus*, *S. viridofaciens*). С целью улучшения водорастворимости для лучшей всасываемости и возможности парентерального применения были получены полусинтетические аналоги природных тетрациклинов — метациклин, доксициклин, миноциклин, глицилциклин [5–7].

Из представителей тетрациклинового ряда лучшей фармакокинетикой и более благоприятным профилем безопасности обладает доксициклина моногидрат. Этот антибиотик хорошо вса-

сывается, прием пищи или молока существенно не сказывается на его биодоступности. Максимальный уровень концентрации (3,0 мкг/мл) достигается через 2 часа. В течение суток концентрация снижается в два раза — до 1,5 мкг/мл. Биодоступность доксициклина моногидрата может достигать 95–100 %. Терапевтическая концентрация при многократном приеме удерживается независимо от изменения биологических условий (бодрствование, сон, прием пищи, физическая активность). Благодаря своим липофильным свойствам препарат хорошо проникает в органы и ткани, в частности в органы малого таза у женщин и в предстательную железу — у мужчин. Учитывая необходимость продолжительного приема доксициклина моногидрата оптимальным является применение лекарственной формы, которая не раздражает желудок — растворимой таблетки «Юнидокс солютаб» [4].

Механизм антибактериального действия тетрациклинов идентичен для всех представителей этой группы. Они взаимодействуют с 30S субъ-

Таблиця 1. Дозы тетрациклинов при лечении хламидийной инфекции

Субстанция	Суточная доза, г	Курс лечения	Примечание
Тетрациклин (основание) тетрациклина гидрохлорид окситетрациклина дигидрат	2–2,5	10–20 дней и более	Плохо переносится
Метациклина гидрохлорид	1,2–1,5		
Доксициклина гидрохлорид	0,2–0,3		Переносится лучше тетрациклина
Доксициклина моногидрат			Наиболее благоприятная фармакокинетика и переносимость

единицами бактериальных рибосом и блокируют присоединения аминоацильной тРНК к рибосоме в области акцепторного сайта А. В результате происходит нарушение встраивания новых аминокислот в полипептидную цепь, и синтез белка в бактериальной клетке нарушается [6, 10].

Чтобы оказать действие при хламидийной и микоплазменной инфекциях, доксициклины должны проникнуть внутрь бактериальных клеток. Внутриклеточное расположение хламидий и микоплазм затрудняет проникновение антибиотика к мишени. Этим объясняется необходимость повышенных доз при лечении данных инфекций. Доксициклина моногидрат преодолевает клеточные мембраны благодаря липофильным свойствам его молекулы. Наружную мембрану хламидий и микоплазм он проходит через Отр-каналы. Это происходит благодаря способности образовывать хелатные комплексы с ионами металлов. Предполагается, что положительно заряженный комплекс доксициклина с магнием проникает через наружную мембрану и накапливается в периплазматическом пространстве. Затем этот комплекс распадается, и нейтральная липофильная молекула доксициклина преодолевает билипидный слой внутренней цитоплазматической мембраны. Этот процесс энергозависимый и происходит благодаря градиенту рН [6]. В цитоплазме бактериальной клетки вновь образуется хелатный комплекс, поскольку там выше рН и концентрация двухвалентных ионов магния, чем вне клетки. Предполагается, что в виде комплекса с катионом магния доксициклин связывается с рибосомами. Связь с рибосомами обратимая, чем и объясняется его бактериостатическое, а не бактерицидное действие.

Тетрациклины наиболее часто применяют для лечения хламидийных инфекций. В большинстве случаев тетрациклиновые антибиотики имеют низкие (благоприятные) показатели минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum*. Хлортетрациклин, окситетраци-

клин — примерно 0,06 мкг/мл; метациклин — примерно 0,05 мкг/мл; доксициклин, миноциклин — примерно 0,03 мкг/мл [1, 3, 12]. Резистентность к тетрациклинам следует учитывать при лечении хламидийных инфекций. Появление устойчивых к тетрациклину хламидий представляет большую опасность, поскольку для лечения хламидиозов, вызванных даже чувствительными штаммами, требуются высокие дозы тетрациклинов. Устойчивость хламидий и уреоплазм к препаратам тетрациклинового ряда известна, однако существенного клинического значения она пока не имеет. До настоящего времени известно 9 документированных случаев выделения хламидий, устойчивых к тетрациклину и его дериватам от больных людей [2, 8–11].

Наиболее выраженный клинический и микробиологический эффект доксициклинов достигается при лечении свежих, неосложненных уретритов и цервицитов, особенно в случаях острого или подострого течения, а также у не вылечившихся ранее половых партнеров и при смешанных воспалительных процессах хламидийно-микоплазменной этиологии. При назначении доксициклина по 0,1 г два раза в сутки достигается концентрация в крови, превышающая минимальную ингибирующую концентрацию в отношении хламидий и микоплазм. Для лечения дозы должны быть близки к максимальным (табл. 1).

Благодаря своим особым фармакокинетическим свойствам доксициклина моногидрат лучше переносится, чем доксициклина гидрохлорид. Нейтральная реакция доксициклина моногидрата исключает возникновение эзофагитов, встречающихся при применении других форм доксициклина. Частота развития побочных реакций при приеме доксициклина составляет 4–5 % [1, 2].

Цель работы — изучить эффективность применения доксициклина моногидрата в лекарственной форме в виде растворимой таблетки «Юнидокс солютаб» при лечении различных клинических форм урогенитального хламидиоза.

Таблиця 2. Оцінка ефективності доксицикліна моногідрата при мочеполовом хламидіозі і мікоплазмозі

Клінічна форма захворювання (ведучий клінічний діагноз)	Кількість больних	Позитивний результат	
		Клінічний	Мікробіологічний
Уретрит	45	45 (100 %)	45 (100 %)
Уретропростатит	15	12 (80,0 %)	14 (93,3 %)
Цистит	9	8 (88,9 %)	8 (88,9 %)
Ендоцервицит	42	42 (100 %)	42 (100 %)
Воспалення придатків	21	17 (81,0 %)	19 (90,5 %)
Вульвовагинит	6	6 (100 %)	6 (100 %)
Кон'юнктивит	3	3 (100 %)	3 (100 %)
ВСЕГО	141	133 ((94,3 ± 1,9) %)	137 ((97,2 ± 1,4) %)

Матеріали і методи

В даному повідомленні приведені результати лікування доксицикліна моногідратом («Юнідокс солотаб») 141 больною мочеполовим хламидіозом в віці від 19 до 38 років. З них чоловіків — 69, жінок — 72. Давність захворювання — від 2 місяців до 6 років. Під наглядом знаходилися пацієнти з різними клінічними проявленнями захворювання. Ведучі клінічні синдроми в досліджуваній групі больних розподілилися наступним чином: уретрит — 45; уретропростатит — 15; цистит — 9; ендоцервицит — 42; запалення придатків — 21; вульвовагинит — 6; кон'юнктивит — 3. Клінічний діагноз встановлено на основі інтерпретації синдромів і ознак, прийнятої в клінічній венерології.

Лабораторна діагностика хламидіозу проведена з допомогою цитологічної діагностики соскобних препаратів, окрашених в реакції прямої імунофлуоресценції (ПІФ), а також імуноферментного аналізу (ІФА) і полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Використані діагностичні системи «Хламоноскрин» («Ніармедік», Росія), «Chlamydia DFA», «Chlamydia Microplate EIA» («Санofi Діагностик Пастер», Франція). Культуральна діагностика урогенітальної інфекції, викликованої *U. Urealyticum*, здійснювалася з допомогою рідкої поживної середовища, приготованої на основі плацентарного бульйону з обогаченими додатками, з наступним пересевом на агарову диференціальну середовище [2].

Больним неосложненим хламидіозом (уретрит, ендоцервицит, вульвовагинит) «Юнідокс солотаб» був призначений курсом 10 днів по 100 мг всередину двічі в добу. При лікуванні ускладнених форм курс терапії склав

15–20 днів. З метою покращення проникнення антибіотика в зону запалення пацієнтам призначали фізіотерапію (магнітотерапію, СМВ-терапію, лазеротерапію). В разі розвитку вторинного генітального кандидозу пацієнти приймали протигрибковий препарат натамицин («Пімафуцин»). Схему застосування: «Пімафуцин» всередину по 1 табл. 4 рази в добу 10 днів (всім); крім того, жінкам — по одній свічці на ніч, а чоловікам — 2 % крем в період 12 днів.

Результати і обговорення

Для вивчення ефективності розробленої схеми лікування у всіх пацієнтів був проведений клінічний і лабораторний контроль лікування через 2 місяці після закінчення лікування. Побочні ефекти в формі шлунково-кишкових розладів і головної болю спостережувалися у 3 пацієнтів з 141, що склало (2,1 ± 1,2) %. У одного з них було виявлено транзиторне підвищення рівня печеночних трансаміназ.

Клінічний ефект помічено у 133 пацієнтів з 141 ((94,3 ± 1,9) %). Під позитивним клінічним ефектом розумівалося або повне, або часткове зникнення симптомів і ознак. У 8 пацієнтів (5 жінок і 3 чоловіків) збереглися клінічні прояви в формі болю, свербіжності, виділень з статевих органів. Це були больні з ознаками висхідної хламидійної інфекції статевих органів — сальпінгофорита (аднексита), уретропростатита — довготривалою більше 1 року. Хламидії (*Chlamydia trachomatis*) і мікоплазми (*Ureaplasma urealyticum*) після лікування виявлені у 4 пацієнтів. Мікробіологічний ефект лікування по розробленої методиці склав (97,2 ± 1,4) % (табл. 2).

На основаниі изучения данної виборки больных хроническим хламидиозом и микоплазмозом с активным течением был сделан вывод о том, что применение доксициклина моногидрата («Юнидокс солютаб») для лечения хронического хламидиоза оказалось эффективным. Клинический эффект лечения составил в целом ($94,3 \pm 1,9$) %, микробиологический — ($97,2 \pm 1,4$) %. По результатам клинического исследования можно заключить, что «Юнидокс солютаб» является эффективным этиотропным средством для лечения урогенитального хламидиоза и микоплазмоза у мужчин и женщин.

Выводы

Доксициклина моногидрат является эффективным средством лечения урогенитальных хламидийных и микоплазменных (уреаплазменных) инфекций. Полученные данные позволяют утверждать, что доксициклина моногидрат в форме растворимой таблетки («Юнидокс солютаб») при лечении больных с различными клиническими формами мочевого хламидиоза и микоплазмоза — уретропростатита, цистита, эндоцервицита, воспаления придатков, вульвовагинита, конъюнктивита — позволяет достичь положительного результата у 96–98 % случаев с побочными эффектами не более 3 %.

Список литературы

1. Гомберг М.А., Соловьёв А.М. Антибиотики тетрациклинового ряда в терапии хламидийной инфекции // ИППП.— 2001.— № 2.— С. 14–19.
2. Мавров Г.И. Хламидийные инфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика: Монография.— К.: Геркон, 2005.— 524 с.
3. Мисюрин О.Ю., Финашутин Ю.П., Лазарев В.Н., Говорун В.М. Транскрипция генов цистеин-богатого белка оболочки и предполагаемого эффлюксного белка в лабораторном штамме и устойчивых к доксициклину клинических изолятах *Chlamydia trachomatis* // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия.— 2001.— № 3 (прил. 1).— С. 28–37.
4. Стречунский Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Антибактериальная терапия: Практическое руководство.— М.: Медицина, 2000.— 190 с.
5. Barden T.C., Buckwalter B.L., Testa R.T. et al. «Glycylcyclines». 3, 9-Aminodoxycyclinecarboxamides // J. Med. Chem.— 1994.— Vol. 37.— P. 3205–3211.
6. Chopra I., Roberts M. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance // Microbiol. Mol. Biol. Rev.— 2001.— Vol. 65.— P. 232–260.
7. Johnson A.P. GAR-936 // Curr. Opin. Anti-infect. Investig. Drugs.— 2000.— Vol. 2.— P. 164–170.
8. Jones R.B., Van der Pol B., Martin D.H. Partial characterization of *Chlamydia trachomatis* isolates resistant to multiple antibiotics // J. Infect. Dis.— 1990.— Vol. 162.— P. 1309–1313.
9. Lefevre J.C. and Lepargneur J.P. Comparative in vitro susceptibility of a tetracycline-resistant *Chlamydia trachomatis* strain isolated in Toulouse (France) // Sex. Transm. Dis.— 1998.— Vol. 25.— P. 350–352.
10. Pioletti M., Schlünzen F., Harms J. et al. Crystal structures of complexes of the small ribosomal subunit with tetracycline, edeine and IF3 // EMBO J.— 2001.— Vol. 20, N 8.— P. 1829–1839.
11. Somani J., Bhullar V.B., Workowski K.A. et al. Multiple drug-resistant *Chlamydia trachomatis* associated with clinical treatment failure // J. Infect. Dis.— 2000.— Vol. 181.— P. 1421–1427.
12. Suchland R.J., Geisler W.M., Stamm W.E. Methodologies and Cell Lines Used for Antimicrobial Susceptibility Testing of *Chlamydia* spp. // Antimicrob. Agents Chemother.— 2003.— Vol. 47.— P. 636–642.

Г.І. Мавров^{1,2}, А.І. Пиньковська¹

¹ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків

²Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Оптимальна форма доксицикліну в лікуванні статевих хламідійних і мікоплазмозових інфекцій

У статті наведено характеристику антибіотиків тетрациклінового ряду. Показано їх значення в лікуванні хламідійної та мікоплазмозової інфекції.

Мета роботи — вивчити ефективність застосування доксицикліну моногідрату в лікарській формі у вигляді розчинної таблетки «Юнідокс солютаб» при лікуванні різних клінічних форм урогенітального хламідіозу.

Матеріали та методи. Наведено дані лікування 141 хворого на сечостатевий хламідіоз і мікоплазмоз. Хворим на неускладнені форми захворювання (уретрит, ендочервіцит) доксицикліну моногідрат був призначений по 100 мг всередину двічі на добу протягом 10 днів. При лікуванні ускладнених форм (уретропростатит, аднексит) курс терапії склав 15–20 днів.

Результати та обговорення. Клінічний ефект (зникнення симптомів і ознак) відзначено у 133 пацієнтів з 141 ($94,3 \pm 1,9$) %. Мікробіологічний ефект лікування (відсутність *C. trachomatis* і *U. urealyticum*) склав ($97,2 \pm 1,4$) %.

Висновки. Доксицикліну моногідрат у формі розчинної таблетки «Юнідокс солютаб» є ефективним засобом лікування урогенітальних хламідійних і мікоплазмозових (уреаплазмозових) інфекцій і дає змогу досягти позитивного результату в 96–98 % випадків з побічними ефектами не більше 3 %.

Ключові слова: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, лікування, доксицикліну моногідрат.

G.I. Mavrov^{1,2}, L.I. Pinkovskaya¹

¹SI «Institute of Dermatology and Venerology of NAMS of Ukraine», Kharkiv

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health Care of Ukraine

Optimum form of doxycycline in treatment of genital chlamydia and mycoplasma infections

The article presents the characteristics of tetracycline antibiotics and their value in the treatment of chlamydia and mycoplasma infections.

Objective – to study the efficacy of doxycycline monohydrate in the form of soluble tablets «Unidox solutab» in the treatment of different clinical forms of urogenital clamidiosis.

Materials and methods. The data on the treatment of 141 patients with urogenital chlamydiosis and mycoplasmosis were presented. In patients with uncomplicated forms of the disease (urethritis, cervicitis) doxycycline monohydrate was prescribed in 100 mg orally twice a day for 10 days. In the treatment of complicated forms (prostatitis, adnexitis) the course of therapy lasted for 15–20 days.

Results and discussion. The clinical effect (disappearance of signs and symptoms) was observed in 133 of 141 patients (94.3 ± 1.9 %). Microbiological effect of treatment (absence of *C. trachomatis* and *U. urealyticum*) was 97.2 ± 1.4 %.

Conclusions. Doxycycline monohydrate in the form of a soluble tablet «Unidox solutab» is an effective means of treating urogenital Chlamydia and Mycoplasma infections and can provide positive results in 96–98 % cases, with side effects in no more than 3 %.

Key words: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* clamidiosis, mycoplasmosis treatment, doxycycline monohydrate. □

Дані про авторів:

Мавров Геннадій Іванович, д. мед. н., проф., зав. відділення ІПСШ та ВІЛ/СНІД ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», зав. кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України 61057, м. Харків, вул. Чернишевська, 7/9. Тел. (057) 706-32-00. E-mail: uniidiv@gmail.com

Піньковська Ліліана Йосипівна, аспірант ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»