

# РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, В РОССИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Ю.А. БЕЛЬКОВА, А.В. ДЕХНИЧ, Р.С. КОЗЛОВ

## Actual therapeutic practice for sexually-transmitted bacterial diseases in Russia: the results of a multicenter pharmacoepidemiological trial

YU.A. BEL'KOVA, A.V. DEKHNICH, R.S. KOZLOV

### Об авторах:

Ю.А. Белькова — НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации  
А.В. Дехнич — НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»  
Р.С. Козлов — НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

### Исследовательская группа проекта BaSTIon:

О.Ю. Александрова — ОГУЗ «Свердловский областной кожно-венерологический диспансер», г. Екатеринбург  
Б.В. Бережанский — НУЗ «Дорожная клиническая больница им. Н.А. Семашко на станции Люблино ОАО «РЖД», г. Москва  
Е.Н. Бочанова — ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»  
А.В. Гринев — ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации  
В.В. Евстафьев — ОГУЗ «Смоленский областной кожно-венерологический диспансер»  
Е.В. Елисеева — ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»  
Ю.А. Логинов — ООО «Уромед», г. Смоленск  
Э.А. Ортенберг — ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»  
А.М. Савичева — ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, г. Санкт-Петербург  
С.В. Сехин — ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации  
И.А. Торопова — Республиканская больница № 2, Центр экстренной медицинской помощи, г. Якутск  
В.В. Чеботарев — ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»  
И.Л. Чечула — ГУЗ «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер», г. Краснодар

Для изучения реальной практики антибактериальной терапии бактериальных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), у взрослых пациентов в различных регионах РФ и оценки ее соответствия национальным стандартам проведено многоцентровое ретроспективное аналитическое исследование. Проанализированы данные обследования 1250 пациентов (61% мужского, 39% женского пола, средний возраст  $28,8 \pm 9,2$  года) с ранними формами сифилиса ( $n = 341$ ), неосложненной урогенитальной гонококковой ( $n = 309$ ), хламидийной ( $n = 310$ ), микоплазменной ( $n = 137$ ) и уреоплазменной инфекцией ( $n = 153$ ), проходивших лечение в лечебно-профилактических учреждениях 10 городов России за период с января по декабрь 2007 г.

По поводу основного заболевания было зарегистрировано 1567 назначений, 1352 (86,2%) из которых приходились на долю антибактериальных препаратов. В терапии раннего сифилиса наиболее часто использовались бензатин-бензилпенициллин (38,4%), прокаин-пенициллин (28,3%), цефтриаксон (26,9%) и бензилпенициллин (5,5%); в терапии неосложненной урогенитальной гонококковой инфекции — цефтриаксон (57,5%), спектиномицин (9,3%), доксициклин (7,2%), азитромицин (5,1%); урогенитальной хламидийной инфекции — азитромицин (28,2%), доксициклин (22,2%), кларитромицин (14,9%), джозамицин (11,1%) и офлоксацин (7,9%); урогенитальной микоплазменной и уреоплазменной инфекции — доксициклин (32,4 и 31,3%), джозамицин (21,4 и 21,3%), азитромицин (15,2 и 11,3%), кларитромицин (14,5 и 11,3%), левофлоксацин (4,1 и 6,9%). Другие препараты назначались реже, чем в 5% случаев каждый.

Исследование продемонстрировало высокую вариабельность выбора врачами антибактериальных препаратов и явную тенденцию к завышению их курсовых доз. Назначенная терапия соответствовала отечественным рекомендациям у 71,8% пациентов, курсовые дозы соответствовали рекомендованным только в 24% случаев, что свидетельствует о необходимости изменения сложившейся практики терапии ИППП бактериального генеза в России.

*Ключевые слова:* бактериальные инфекции, передаваемые половым путем; ИППП; сифилис; гонорея; хламидиоз.

To investigate the actual practice of antibacterial therapy of sexually-transmitted bacterial diseases (STD) in adult patients at the various regions of the Russian Federation as well as to evaluate the concordance of the antibacterial therapy with national standards, a multicenter retrospective analytical trial was carried out. Investigational data of 1250 subjects (61% males, 39% females, the mean age of  $28.8 \pm 9.2$ ) with early types of Lues ( $n = 341$ ), uncomplicated urogenital gonococcal infection ( $n = 309$ ), candidiasis ( $n = 310$ ), mycoplasmosis ( $n = 137$ ) and ureaplasma infection ( $n = 153$ ), being treated at prevention and treatment facilities of 10 cities of Russia from January to December 2007 were analysed.

1567 prescriptions for the treatment of the underlying disease were registered, among which 1352 (86.2%) prescriptions regarded antibacterial agents. The therapy of early forms of Lues most frequently included benzathine benzylpenicillin (38.4%), procaine penicillin (28.3%), ceftriaxone (26.9%), and benzylpenicillin (5.5%); therapy of uncomplicated urogenital gonococcal infection included: ceftriaxone (57.5%), spectinomycin (9.3%), doxycycline (7.2%), and azithromycin (5.1%); urogenital chlamydial infections: azithromycin (28.2%), doxycycline (22.2%), clarithromycin (14.9%), josamycin (11.1%), and ofloxacin (7.9%); urogenital mycoplasma and ureaplasma infections: doxycycline (32.4 and 31.3%), josamycin (21.4 and 21.3%), azithromycin (15.2 and 11.3%), clarithromycin (14.5 and 11.3%), levofloxacin (4.1 and 6.9%). Frequency of administration of their drugs was less than 5% for each one.

The study has demonstrated a high variability of choice of antibacterial agents by physicians along with an evident tendency to exceeding the total doses during the course therapy. The prescribed therapy was conforming with national recommendations in 71.8% of the subjects, while the total treatment doses were consistent with recommended doses in 24% of patients only, that indicates a necessity to change the established practice of bacterial STD therapy in Russia.

*Key words:* sexually-transmitted bacterial infections; STD; syphilis; gonorrhoea; candidiasis.

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются крайне важной медицинской и социальной проблемой. По данным ВОЗ, ежегодно более 340 млн мужчин и женщин детородного возраста во всем мире заболевают излечимыми ИППП, такими как сифилис, гонорея, хламидиоз и трихомониаз, а количество уже инфицированных превышает 1 млрд [1]. По данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии, заболеваемость сифилисом в 2009 г. составила 52,01 новых случаев на 100 000 населения, гонококковой инфекцией — 47,41 на 100 000 населения [2].

ИППП наносят выраженный вред здоровью зараженных лиц и их потомства и негативно влияют на уровень рождаемости. Так, у 40% женщин с нелеченной гонококковой и хламидийной инфекцией развиваются воспалительные заболевания органов малого таза, что в 30—40% случаев приводит к бесплодию [3]. В отсутствие профилактики у 30—50% детей, рожденных женщинами с нелеченной гонореей, и почти у 30% детей, рожденных женщинами

с нелеченным хламидиозом, развивается бленнорея новорожденных, которая может привести к слепоте [4, 5]. У женщин с нелеченными ранними формами сифилиса 25% беременностей заканчиваются мертворождением, 14% — смертью новорожденного. Общая перинатальная смертность может достигать 40%. ИППП и их осложнения входят в десятку наиболее частых причин обращения за медицинской помощью в мире и требуют больших затрат на высокоспециализированную медицинскую помощь в виде выявления и лечения рака шейки матки, обследований при бесплодии, лечения перинатальных заболеваний и хронической боли в области таза у женщин [1].

Своевременное выявление ИППП и проведение адекватной антимикробной терапии в ранние сроки являются ключевыми факторами, определяющими как излечение пациента, так и предотвращение распространения инфекций в популяции. Несмотря на наличие отечественных и международных рекомендаций, практика выявления и лечения ИППП не всегда адекватна, что осложняется ростом рези-

стентности возбудителей ряда инфекций к антибактериальным препаратам и появлением на рынке новых лекарственных средств.

Цель исследования — изучение практики антибактериальной терапии ИППП бактериального генеза у взрослых пациентов в различных регионах РФ и оценка соответствия терапии национальным стандартам.

**Материал и методы**

Были собраны и проанализированы данные из историй болезни и амбулаторных медицинских карт пациентов обоих полов в возрасте 16 лет и старше, проходивших курс терапии по поводу бактериальных ИППП с января по декабрь 2007 г. в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) 10 городов РФ: центр 1 — Москва, центр 2 — Владивосток, центр 3 — Ставрополь, центр 4 — Якутск, центр 5 — Краснодар, центр 6 — Красноярск, центр 7 — Тюмень, центр 8 — Екатеринбург, центр 9 — Санкт-Петербург и центр 10 — Смоленск. В ходе исследования оценивалась тактика антимикробной терапии: выбор препарата, курсовая доза, длительность лечения, а также соответствие перечисленных показателей национальным рекомендациям. При анализе полученных данных мы опирались на наиболее авторитетные рекомендации из действовавших на тот момент, отдавая предпочтение рекомендациям, получившим одобрение Министерства здравоохранения и социального развития РФ [6—10].

Статистическая обработка данных проводилась в программах MS Office Excel и MS Office Access для Windows XP и в системе SAS (программный пакет SAS института, США, версия 8.2). Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной для всей совокупности данных и для каждого центра в отдельности. Проверка количественных признаков на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро—Уилка. Количественные признаки, соответствующие нормальному распределению, описывались в виде среднего значения, стандартного отклонения; признаки, отличающиеся от нормального распределения, — в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Качественные признаки представлялись в виде долей (%) и абсолютных чисел. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия  $\chi^2$  и точного двустороннего критерия Фишера. Различия в показателях считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

В работу вошли данные 1250 пациентов (61% мужского, 39% женского пола, средний возраст  $28,8 \pm 9,2$  года), проходивших лечение по поводу раннего сифилиса ( $n = 341$ ), неосложненной урогенитальной гонококковой ( $n = 309$ ), хламидийной ( $n = 310$ ), микоплазменной ( $n = 137$ ) и уреоплазменной инфекции ( $n = 153$ ) за вышеуказанный период. Демографические характеристики пациентов,

Таблица 1

Характеристика пациентов с бактериальными ИППП

Показатель	Сифилис		Гонорея		Хламидиоз		Микоплазменная инфекция		Уреоплазменная инфекция		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пол:												
мужской	167	49	255	82,5	202	65,2	75	54,7	64	41,8	763	61,0
женский	174	51	54	17,5	108	34,8	62	45,3	89	58,2	487	39,0
Средний возраст, годы	$32,4 \pm 11$		$26,1 \pm 7,4$		$28,2 \pm 7,6$		$27,7 \pm 7,9$		$29 \pm 9,2$		$28,9 \pm 9,1$	
Место проведения терапии:												
амбулаторно	246	72,1	257	83,2	298	96,1	125	91,2	119	77,8	1045	83,6
в стационаре	81	23,8	39	12,6	4	1,3	0	0	25	16,3	149	11,9
нет данных	14	4,1	13	4,2	8	2,6	12	8,8	9	5,9	56	4,5
Специальность лечащего врача:												
дерматовенеролог	333	97,7	295	95,5	164	52,9	90	65,7	99	64,7	981	78,5
акушер-гинеколог	0	0	0	0	66	21,3	30	21,9	39	25,5	135	10,8
уролог	0	0	5	1,6	67	21,6	16	11,7	9	5,9	97	7,8
нет данных	8	2,3	9	2,9	13	4,2	1	0,7	6	3,9	37	3,0

Таблица 2

## Характеристики инфекционного процесса

Характеристика процесса	Гонорея		Хламидиоз		Микоплазменная инфекция		Уреаплазменная инфекция		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Стадия:										
острая	256	82,8	73	23,5	27	19,7	25	16,3	381	41,9
торпидная	9	2,9	55	17,7	32	23,4	32	20,9	128	14,1
хроническая	16	5,2	56	18,1	21	15,3	26	17	119	13,1
подострая	15	4,9	39	12,6	21	15,3	30	19,6	105	11,6
латентная	1	0,3	46	14,8	17	12,4	24	15,7	88	9,7
нет данных	12	3,9	41	13,2	19	13,9	16	10,5	88	9,7
Локализация										
Мужчины										
Уретрит	222	97,8	132	59,2	50	61	42	61,8	446	74,3
Простатит	0	0	36	16,1	10	12,2	7	10,3	53	8,8
Другая	5	2,2	16	7,2	10	12,2	10	14,7	41	6,9
Асимптомное течение	0	0	39	17,5	12	14,6	9	13,2	60	10,0
Женщины										
Цервицит	36	46,2	78	53,1	35	45,5	51	43,2	200	47,6
Вульвовагинит	7	9	38	25,9	26	33,8	31	26,3	102	24,3
Уретрит	30	38,5	18	12,2	4	5,2	10	8,5	62	14,8
Другая	5	6,3	6	4	7	9	11	9,3	29	6,9
Асимптомное течение	0	0	7	4,8	5	6,5	15	12,7	27	6,4

а также место оказания медицинской помощи и специальность лечащего врача приведены в табл. 1.

У большинства пациентов сифилис был представлен ранним скрытым (44,3%), реже — ранним вторичным (25,8%), первичным (15,8%) и вторичным рецидивирующим (14,4%) процессом. Особен-

ности локализации и течения инфекции у пациентов с другими бактериальными ИППП приведены в табл. 2.

Всего было зарегистрировано 1567 назначений по поводу основного диагноза. С учетом того, что доказанной эффективностью в терапии ИППП об-

Таблица 3

## Подгруппы препаратов, назначавшихся по поводу бактериальных ИППП

Подгруппа препаратов	Сифилис		Гонорея		Хламидиоз		Микоплазменная инфекция		Уреаплазменная инфекция		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Антибиотики	346	77,1	332	98,8	369	87,9	145	82,9	160	85,6	1352	86,3
Иммуномодуляторы	42	9,4	2	0,6	17	4	11	6,3	12	6,4	84	5,4
Витамины	54	12	0	0	0	0	0	0	0	0	54	3,4
Антисептики	0	0	0	0	25	6	11	6,3	11	5,9	47	3,0
Другие	7	1,5	2	0,6	9	2,1	8	4,6	4	2,1	30	2,0
Итого	449	100	336	100	420	100	175	100	187	100	1567	100,0

ладают только антимикробные препараты, необходимо отметить неоправданно высокую частоту применения лекарственных средств других групп, преимущественно витаминов и иммуномодуляторов (12 и 9,4% от общего количества назначенных препаратов соответственно), в терапии сифилиса (табл. 3).

Антимикробные препараты, на долю которых приходилось 1352 (86,3%) назначения, были представлены следующими классами: макролиды (30%), цефалоспорины I—III поколения (22%), пенициллины (19,5%), тетрациклины (15,1%), фторхинолоны (9,5%), аминогликозиды и аминоциклитолы (3,9%). При подгрупповом анализе по нозологиям антибактериальные препараты составляли 346 (77,1%) назначений у пациентов с ранними формами сифилиса, 332 (98,8%) — у пациентов с неосложненной урогенитальной гонококковой, 369 (87,9%) — хламидийной, 145 (82,9%) — микоплазменной и 160 (85,6%) — уреоплазменной инфекцией (рис. 1).

### Ранние формы сифилитической инфекции

В терапии ранних форм сифилиса наиболее часто использовались препараты группы пенициллинов и цефалоспоринов, такие как бензатин бензилпенициллин (38,4%), прокаин пенициллин (28,3%), цефтриаксон (26,9%) и бензилпенициллин (5,5%) (табл. 4). Хотя применение указанных антибиотиков не противоречит стандартам терапии сифилитиче-

ской инфекции, нельзя не отметить относительно высокую частоту назначения цефтриаксона, являющегося альтернативным препаратом при непереносимости пенициллина, в терапии сифилиса (более ¼ случаев). Некоторыми авторами было показано, что цефтриаксон не уступает по эффективности препаратам группы пенициллина [11, 12], однако отсутствие масштабных рандомизированных исследований не позволяет на настоящий момент считать его полностью эквивалентным по эффективности пенициллину при данной нозологии. Необходимо также отметить, что врачи отдавали явное предпочтение препаратам пролонгированного действия в терапии сифилитической инфекции как в амбулаторных условиях, так и в условиях стационара.

Анализ тактики антибактериальной терапии в различных регионах показал выраженную вариабельность в выборе врачами антибактериальных препаратов. Так, в терапии раннего сифилиса в лечебно-профилактических учреждениях Краснодара (центр 5), Москвы (центр 1), Владивостока (центр 2) и Екатеринбурга (центр 8) наиболее часто применялся бензатин бензилпенициллин (90, 80, 63 и 63% соответственно), тогда как в Красноярске (центр 6) и Тюмени (центр 7) данный препарат уступал первенство цефтриаксону (93 и 67% соответственно), а в Республике Саха (центр 4) не назначался совсем. Приведенная тенденция сохранялась и в отношении других антибиотиков (рис. 2).

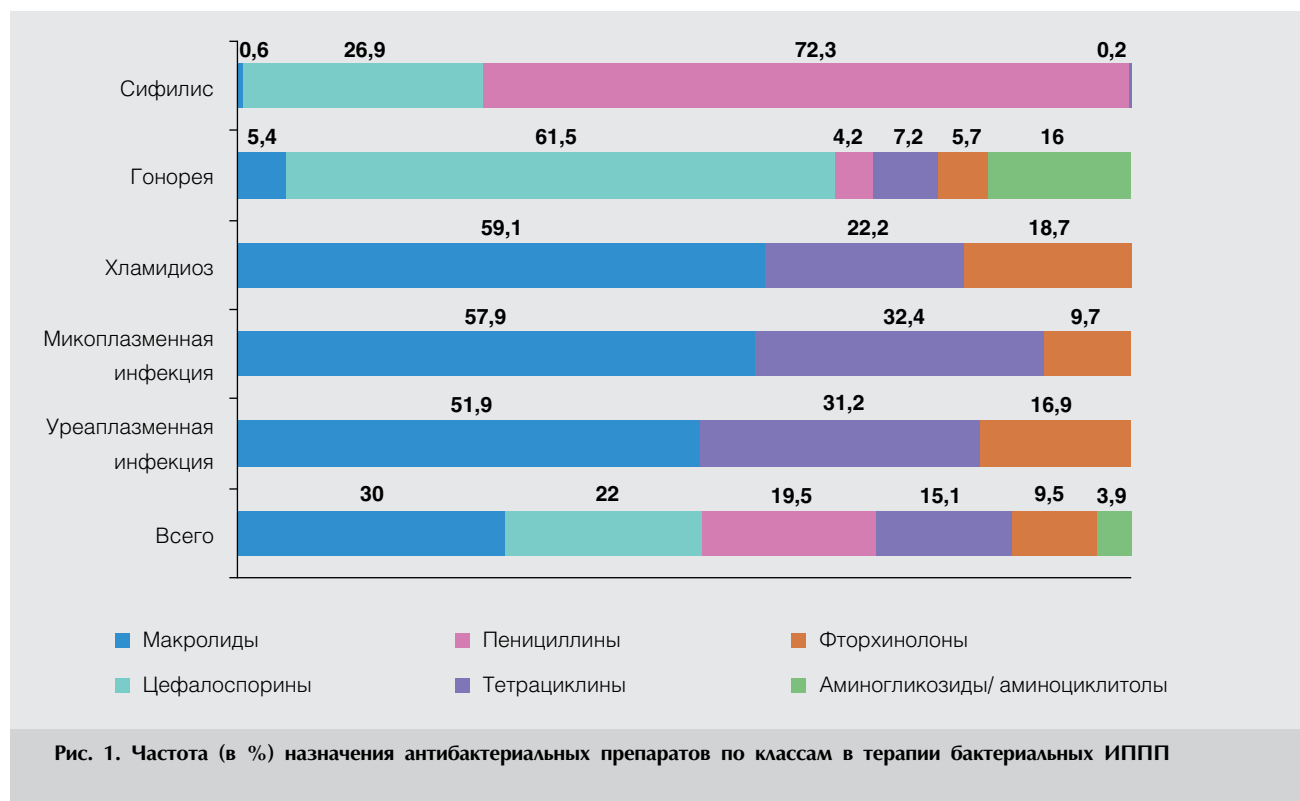


Рис. 1. Частота (в %) назначения антибактериальных препаратов по классам в терапии бактериальных ИППП

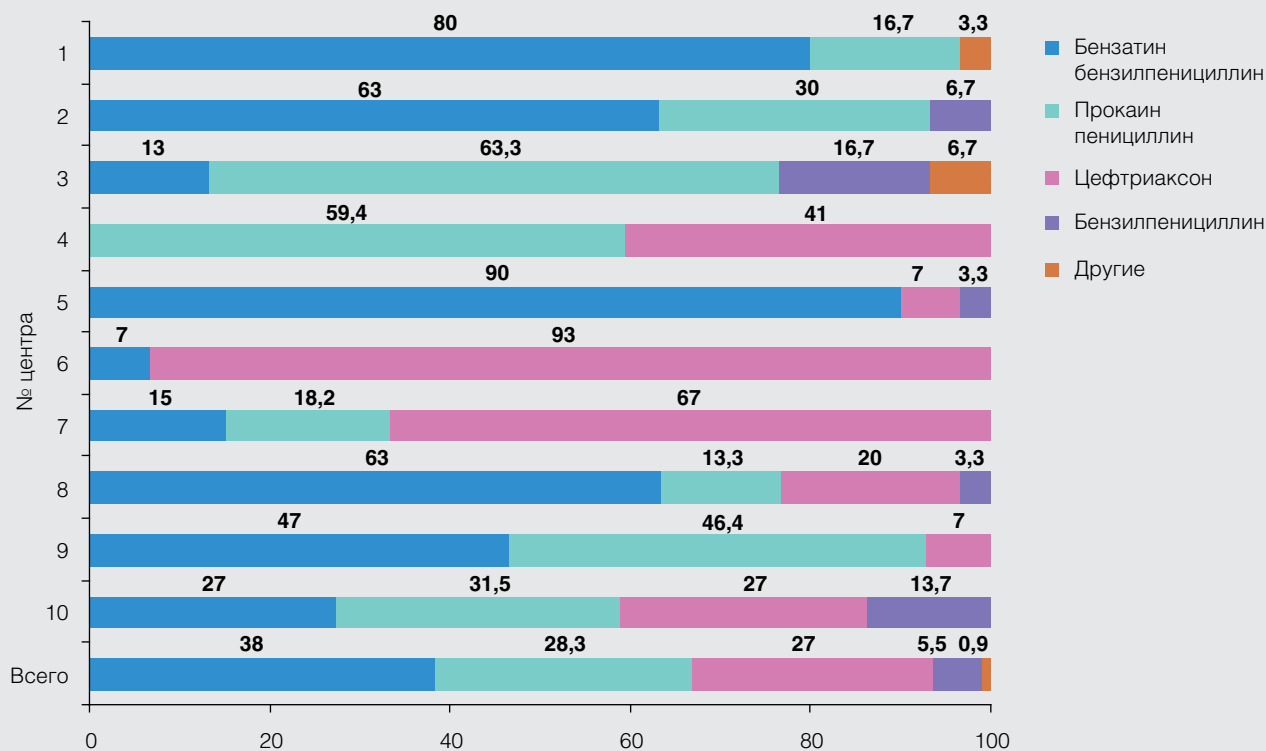


Рис. 2. Частота (в %) назначения антибактериальных препаратов в терапии раннего сифилиса в ЛПУ различных регионов РФ

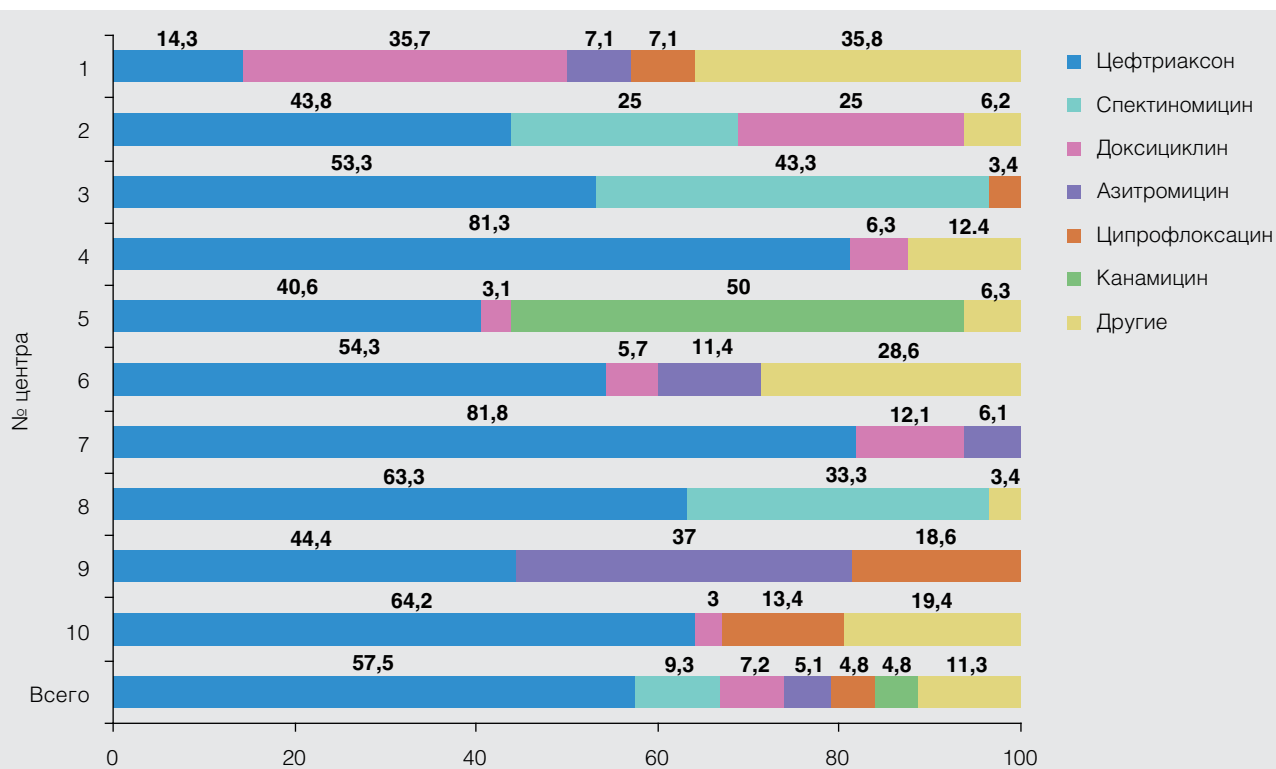


Рис. 3. Частота (в %) назначения антибактериальных препаратов в терапии неосложненной уrogenитальной гонорееи в ЛПУ различных регионов РФ

**Неосложненная урогенитальная гонококковая инфекция**

В терапии неосложненной урогенитальной гонококковой инфекции преобладали препараты группы цефалоспоринов (61,5%), что согласуется с современными стандартами. При этом в подавляющем большинстве случаев врачи отдавали предпочтение цефтриаксону (93,6%). Реже применялись аминоциклитолы (9,3%), тетрациклины (7,2%) и аминогликозиды (6,6%) (рис. 3). Принимая во внимание тот факт, что цефалоспорины являются препаратами выбора в терапии гонококковой ин-

фекции, частота их назначения была относительно невысокой. В то же время использование аминогликозидов у пациентов с гонококковой инфекцией неоправданно из-за отсутствия у них активности в отношении *Neisseria gonorrhoeae*. Кроме того, ряду больных были назначены фторхинолоны (5,7%), макролиды (5,4%) и пенициллины (4,2%), что с учетом текущего уровня устойчивости к ним гонококков также является неоправданным [13].

Из числа антибактериальных препаратов наиболее часто применялся цефтриаксон (57,5%), значительно реже — спектиномицин (9,3%), доксициклин

Таблица 4

Антимикробные препараты, назначавшиеся по поводу бактериальных ИППП

Антибиотики	Сифилис		Гонорея		Хламидиоз		Микоплазменная инфекция		Уреаплазменная инфекция		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Цефтриаксон	93	26,9	191	57,5	0	0	0	0	0	0	284	21,0
Доксициклин	1	0,3	24	7,2	82	22,2	47	32,4	50	31,3	204	15,1
Азитромицин	1	0,3	17	5,1	104	28,2	22	15,2	18	11,3	162	12,0
Бензатин бензилпенициллин	133	38,4	2	0,6	0	0	0	0	0	0	135	10,0
Джозамицин	0	0	0	0	41	11,1	31	21,4	34	21,3	106	7,8
Прокаин пенициллин	98	28,3	0	0	0	0	0	0	0	0	98	7,2
Кларитромицин	0	0	0	0	55	14,9	21	14,5	18	11,3	94	7,0
Офлоксацин	0	0	1	0,3	29	7,9	6	4,1	8	5	44	3,3
Левифлоксацин	0	0	2	0,6	18	4,9	6	4,1	11	6,9	37	2,7
Спектиномицин	0	0	31	9,3	0	0	0	0	0	0	31	2,3
Мидекамицин	0	0	0	0	9	2,4	7	4,8	6	3,8	22	1,6
Бензилпенициллин	19	5,5	2	0,6	0	0	0	0	0	0	21	1,6
Ципрофлоксацин	0	0	16	4,8	3	0,8	0	0	2	1,3	21	1,6
Спирамицин	0	0	0	0	8	2,2	3	2,1	7	4,4	18	1,3
Канамицин	0	0	16	4,8	0	0	0	0	0	0	16	1,2
Моксифлоксацин	0	0	0	0	6	1,6	2	1,4	5	3,1	13	1
Спарфлоксацин	0	0	0	0	13	3,5	0	0	0	0	13	1
Цефотаксим	0	0	12	3,6	0	0	0	0	0	0	12	0,9
Амоксициллин/клавуланат	0	0	8	2,4	0	0	0	0	0	0	8	0,6
Гентамицин	0	0	6	1,8	0	0	0	0	0	0	6	0,4
Эритромицин	1	0,3	1	0,3	0	0	0	0	0	0	2	0,1
Рокситромицин	0	0	0	0	1	0,3	0	0	0	0	1	0,1
Цефазолин	0	0	1	0,3	0	0	0	0	0	0	1	0,1
Амоксициллин	0	0	1	0,3	0	0	0	0	0	0	1	0,1
Ампициллин	0	0	1	0,3	0	0	0	0	0	0	1	0,1
Ломефлоксацин	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,6	1	0,1
Итого	346	100	332	100	369	100	145	100	160	100	1352	100

(7,2%), азитромицин (5,1%), а также — ципрофлоксацин и канамицин (по 4,8%) (см. табл. 4). При этом в отдельных ЛПУ частота назначения цефтриаксона была крайне низкой (14,3% — центр 1, Москва), тогда как в других центрах данный препарат доминировал в терапии урогенитальной гонококковой инфекции (81,8% — центр 7, Тюмень, 81,3% — центр 4, Якутск). Нельзя не отметить, что 50% пациентов в Краснодаре (центр 5) для лечения гонококковой инфекции был назначен неактивный в отношении возбудителя инфекции канамицин. Кроме того, значимая доля пациентов в Санкт-Петербурге (центр 9) получила терапию азитромицином (см. рис. 3). Хотя возможность использования азитромицина в терапии гонококковой инфекции неоднократно обсуждалась, его использование не рекомендуется из-за высокого риска селекции резистентности к препарату при его повсеместном использовании при указанной нозологии [13—15].

Сравнительный анализ для всех центров в целом показал расхождения между выбранным режимом антибиотикотерапии и отечественными стандартами в 40,8% случаев.

#### Неосложненная урогенитальная хламидийная инфекция

В терапии урогенитальной хламидийной инфекции преобладали препараты класса макролидов

(59,1%), тетрациклинов (22,2%) и фторхинолонов (18,7%), такие как азитромицин (28,2%), доксициклин (22,2%), кларитромицин (14,9%), джозамицин (11,1%), офлоксацин (7,9%) и левофлоксацин (4,9%). Другие антибиотики использовались значительно реже (см. табл. 4). Хотя большинство назначенных препаратов обладали активностью в отношении *Chlamydia trachomatis*, формально терапия соответствовала отечественным стандартам только у 61,9% пациентов. Как и при других бактериальных ИППП, сохранялась выраженная вариабельность в выборе препаратов в зависимости от региона РФ. Так, в Ставрополе (центр 3) все пациенты с хламидиозом получали терапию макролидами: 70% — азитромицином, 30% — джозамицином, тогда как во Владивостоке (центр 2), Республике Саха (центр 4) и Санкт-Петербурге (центр 9) значимой доле больных назначался доксициклин (34,5, 37 и 43,8%, соответственно). Более того, в ЛПУ Республики Саха (центр 4) и Екатеринбурга (центр 8) азитромицин, являющийся препаратом выбора в терапии хламидийной инфекции, не назначался совсем (рис. 4).

#### Неосложненная урогенитальная микоплазменная и уреоплазменная инфекция

По данным литературы, более чем у 40% пациентов с воспалительными заболеваниями урогенитальной системы выявляется инфицирование гени-

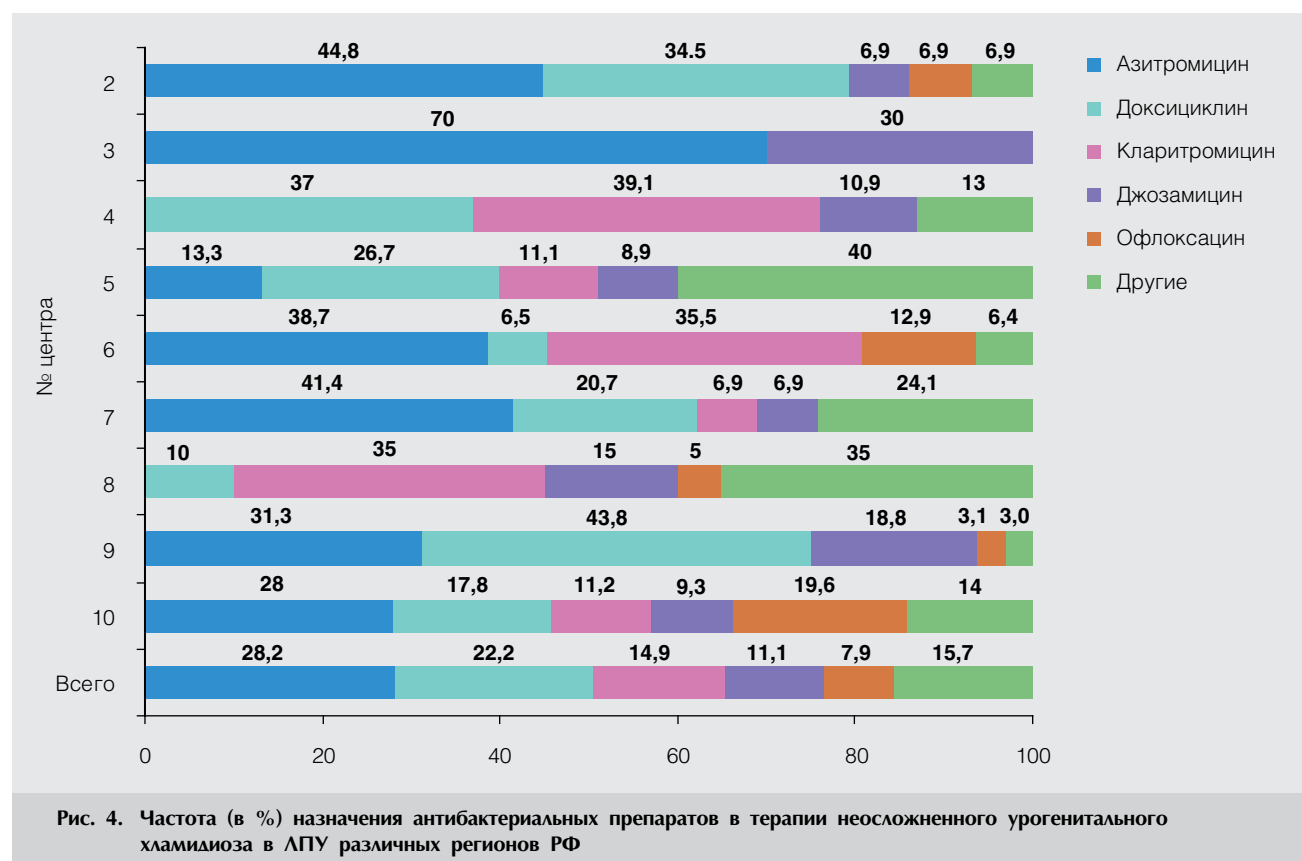


Рис. 4. Частота (в %) назначения антибактериальных препаратов в терапии неосложненного урогенитального хламидиоза в ЛПУ различных регионов РФ



тальными микоплазмами, такими как *Mycoplasma genitalium*, *M. hominis* и *Ureaplasma urealyticum*. В то время как роль *Mycoplasma genitalium* в развитии воспалительных заболеваний урогенитальной сферы в настоящее время не вызывает сомнений, другие урогенитальные микоплазмы и уреаплазмы могут выявляться и у здоровых лиц, что ставит под сомнение необходимость их эрадикации [16, 17]. Несмотря на неоднозначность мнений в отношении патогенной роли *M. hominis* и *U. urealyticum*, ВОЗ рассматривает их как возможных этиологических агентов при негонококковом уретрите, воспалительных заболеваниях органов малого таза и бактериальном вагинозе. С учетом вышеизложенного в настоящее время выявление *M. genitalium* у пациента и/или его полового партнера является показанием к проведению антибактериальной терапии. При выявлении инфицирования *M. hominis* и *U. urealyticum* решение о проведении антибактериальной терапии принимается с учетом наличия у пациента клинической картины инфекции, факторов риска манифестации инфекции и развития осложнений (предстоящие инвазивные вмешательства, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и т. п.), а также степени бактериальной обсемененности [1].

В ходе нашего исследования было выявлено 290 эпизодов антибактериальной терапии по поводу микоплазменной и уреаплазменной инфекций. Не-

обходимость назначения антибиотиков каждому пациенту определялась лечащим врачом. Для эрадикации указанных патогенов наиболее часто применялись препараты класса макролидов (57,9 и 51,9% соответственно), тетрациклинов (32,4 и 31,3%) и фторхинолонов (9,7 и 16,9%), такие как доксициклин (32,4 и 31,3%), джозамицин (21,4 и 21,3%), азитромицин (15,2 и 11,3%), кларитромицин (14,5 и 11,3%) и левофлоксацин (4,1 и 6,9%). Другие антибиотики назначались реже, чем в 5% случаев каждый (см. табл. 4). При этом частота назначения отдельных препаратов значимо различалась для ЛПУ различных городов РФ. В частности, во Владивостоке (центр 2) для эрадикации микоплазменной инфекции применялись исключительно макролиды (джозамицин — 80%, азитромицин — 20%), тогда как в Санкт-Петербурге (центр 9) с данной целью назначался преимущественно доксициклин (66,7%). Схожая ситуация отмечалась в терапии уреаплазменной инфекции (рис. 5, 6).

#### Анализ соответствия выбора препаратов и режимов антибактериальной терапии отечественным стандартам

С целью оценить соответствие режимов терапии рекомендованным были рассчитаны средняя длительность курса и средняя курсовая доза для каждого из назначавшихся антибактериальных препаратов.

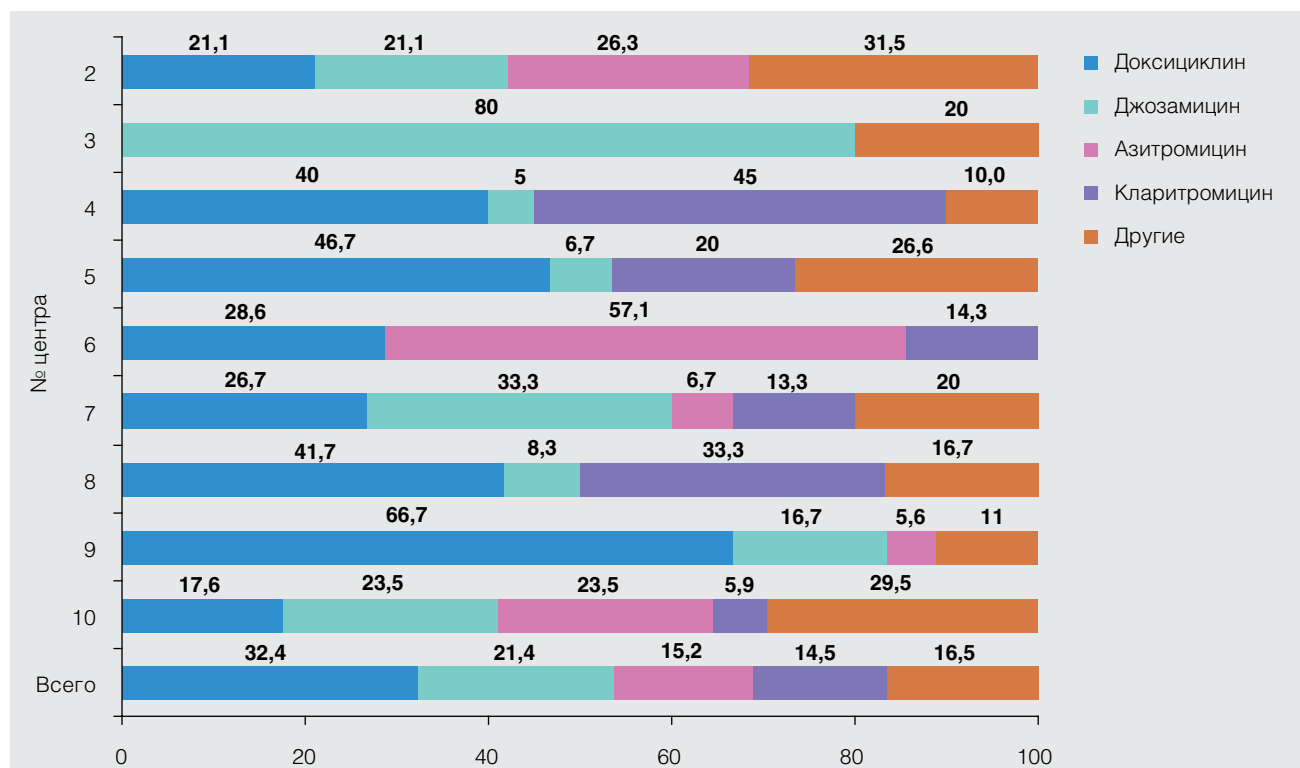


Рис. 5. Частота (в %) назначения антибактериальных препаратов пациентам, инфицированным урогенитальными микоплазмами, в ЛПУ различных регионов РФ

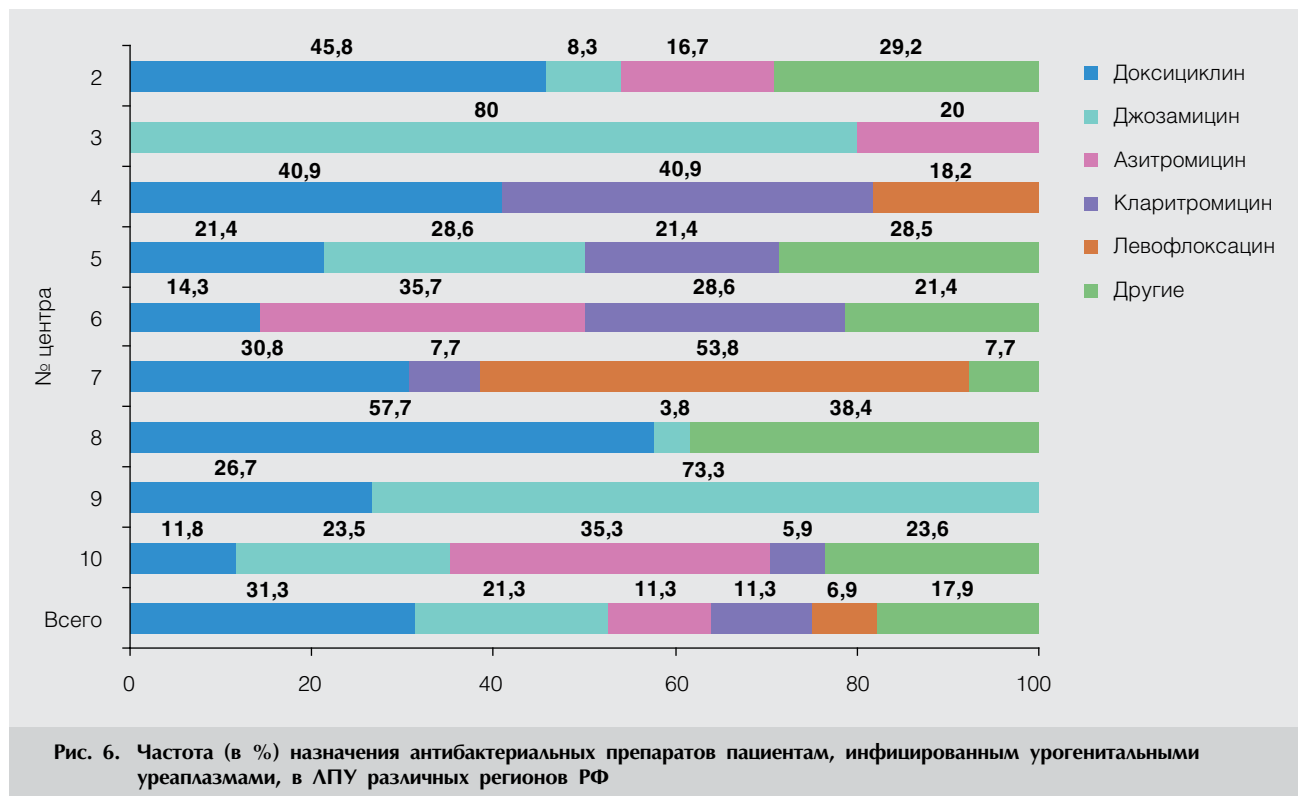


Рис. 6. Частота (в %) назначения антибактериальных препаратов пациентам, инфицированным уrogenитальными уреapлазмами, в ЛПУ различных регионов РФ

Расчет средней длительности курса терапии выявил выраженную вариабельность данного показателя для большинства антибиотиков, нередко выходящую за пределы традиционных и рекомендуемых значений. Обращает на себя внимание общая тенденция к увеличению длительности курсов терапии, что в сочетании с увеличением разовых доз привело к значимому увеличению курсовых доз препаратов по сравнению с общепринятыми и рекомендуемыми.

Так было выявлено значимое увеличение средней курсовой дозы прокаина пенициллина в терапии вторичного и раннего скрытого сифилиса ( $53,9 \pm 34,4$  млн ЕД) по сравнению с рекомендованной, тогда как курсовая доза бензилпенициллина во многих случаях была недостаточной ( $67,8 \pm 27,2$  млн ЕД). Средняя длительность курса терапии цефтриаксоном при неосложненной уrogenитальной гонококковой инфекции составляла  $1,7 \pm 1,7$  сут., цiproфлоксацином —  $5,3 \pm 3,2$  сут. при рекомендованном однократном введении препаратов. Средняя курсовая доза цефтриаксона составляла  $1,3 \pm 1,9$  г, цiproфлоксацина —  $5,1 \pm 3,3$  г, что многократно превышает рекомендованные значения. Средняя длительность терапии азитромицином при неосложненной хламидийной инфекции составляла  $10,6 \pm 5,6$  сут., максимальная — 22 сут., средняя курсовая доза —  $3,2 \pm 2$  г при рекомендованном однократном приеме в дозе 1 г. Для доксициклина, кларитромицина, офлоксацина и левофлоксацина средняя длительность курсов превышала рекомендованную почти в 1,5 раза

( $10,1 \pm 3,6$  сут.,  $9,6 \pm 3,8$ ,  $11,9 \pm 2,9$  и  $13,3 \pm 2,7$  сут. соответственно), средние курсовые дозы — в 1,5—2 раза. Аналогичная тенденция сохранялась и при использовании других антибиотиков в терапии ИППП (табл. 5, 6).

Сравнение применявшихся доз препаратов с приведенными в отечественных стандартах показало, что при раннем сифилисе курсовые дозы антибиотиков соответствовали рекомендованным лишь в 35% случаев, превышали рекомендованные в 56,2% случаев и были ниже рекомендованных в 8,8% случаев. В терапии гонококковой инфекции курсовые дозы препаратов соответствовали рекомендованным в 22,7% случаев с тенденцией к завышению (77,3%). В терапии хламидийной инфекции курсовые дозы соответствовали рекомендованным в 12,2% случаев, превышали рекомендованные в 79,9% случаев и были ниже рекомендованных в 7,9% случаев. Хотя мы не проводили сравнение практики назначения антибактериальных препаратов при уrogenитальной микоплазменной и уреapлазменной инфекции с отечественными стандартами ввиду отсутствия таковых на момент сбора данных, нельзя не отметить сохраняющуюся тенденцию к превышению курсовых доз относительно традиционных.

Суммируя результаты анализа для всех нозологий, кроме микоплазменной и уреapлазменной инфекций, можно заключить, что назначенная терапия соответствовала отечественным стандартам

Таблица 5

Длительность (в днях) курса антибактериальной терапии ИППП (для ≥ 5 наблюдений)

Антибиотики	n	Mean	Std	Min	25%	Median	75%	Max
Сифилис								
Первичный								
Бензатин бензилпенициллин	36	12,7	4,5	5	8	15	15	22
Цефтриаксон	11	11,4	1,6	10	11	11	11	16
Вторичный и ранний скрытый								
Бензатин бензилпенициллин	96	18,9	6,7	1	15	16	22,5	30
Прокаин бензилпенициллин	93	20,2	5,5	2	20	21	21	40
Цефтриаксон	82	11,5	2,4	9	10	11	11	21
Бензилпенициллин	17	19,2	4,2	9	20	21	21	23
Гонорея								
Цефтриаксон	190	1,7	1,7	1	1	1	2	18
Спектиномицин	31	1,3	0,4	1	1	1	2	2
Доксициклин	24	9,1	2,7	0	7,5	10	11	11
Азитромицин	17	2,6	3,2	1	1	1	3	13
Канамицин	16	2,1	0,3	2	2	2	2	3
Ципрофлоксацин	16	5,3	3,2	1	3	5	6	11
Цефотаксим	12	1,7	1,7	1	1	1	1,5	7
Амоксициллин/клавуланат	8	7,5	2	6	6	6,5	9	11
Гентамицин	6	5	5,7	1	1	5	9	9
Хламидиоз								
Азитромицин	98	10,6	5,6	1	6	15	15	22
Доксициклин	82	10,1	3,6	1	10	11	11	16
Кларитромицин	55	9,6	3,8	4	6	8	14	17
Джозамицин	41	11,7	3	4	11	11	14	22
Офлоксацин	29	11,9	2,9	7	11	11	15	16
Левифлоксацин	17	13,3	2,7	10	11	11	16	17
Спарфлоксацин	13	8,7	4,4	1	10	11	11	12
Мидекамицин	9	14,3	2,2	10	14	14	16	17
Спирамицин	8	12,1	2,9	10	10	10	15,5	16
Моксифлоксацин	6	11,2	1,8	10	10	10	13	14
Микоплазменная инфекция								
Доксициклин	47	12	2,6	4	10	11	15	17
Джозамицин	31	11,3	2,3	5	10	10	13	15
Азитромицин	22	9,3	4,6	1	6	8,5	14	15
Кларитромицин	21	12,2	6,7	6	6	14	15	36
Мидекамицин	7	13,6	1,8	12	12	13	16	16
Левифлоксацин	6	13	2,3	11	11	12,5	15	16
Офлоксацин	6	11,2	2,4	10	10	10	11	16
Уреаплазменная инфекция								
Доксициклин	50	10,7	3	0	10	11	11	15
Джозамицин	34	11,2	2,2	7	10	10	14	15
Кларитромицин	18	10,3	4,4	5	6	9,5	15	17
Азитромицин	17	8,6	5,7	1	4	6	15	15
Левифлоксацин	11	14,3	2,2	11	12	16	16	16
Офлоксацин	8	10,4	3,3	6	8,5	10	12	16
Спирамицин	7	9	2,8	7	7	7	11	14
Мидекамицин	6	13,3	2,3	10	11	14	15	16
Моксифлоксацин	5	7,2	0,4	7	7	7	7	8

Таблица 6

Курсовые дозы (в г) антимикробных препаратов в терапии бактериальных ИППП (для  $\geq 5$  наблюдений)

ИППП	n	Mean	Std	Min	25%	Median	75%	Max
Сифилис								
Первичный								
Бензатин бензилпенициллин*	36	7	2,8	2,4	4,8	7,2	7,2	14,4
Цефтриаксон	11	10,5	5,6	5,5	5,5	10	11	24
Вторичный и ранний скрытый								
Бензатин бензилпенициллин*	95	8,8	3,1	2,4	7,2	7,2	9,6	24
Прокаин пенициллин*	90	53,9	34,4	84	24	43,2	84	160
Цефтриаксон	80	10,4	4,5	4,5	5,8	10	11	28
Бензилпенициллин*	17	67,8	27,2	16,8	40	84	84	92
Гонорея								
Цефтриаксон	190	1,3	1,9	0,25	0,5	1	1	16
Спектиномицин	31	2,3	0,7	2	2	2	2	4
Доксициклин	22	1,8	0,5	1	1,4	2	2,2	2,2
Азитромицин	17	1,7	1,6	0,25	1	1	1,5	6,5
Канамицин	16	4,1	0,5	4	4	4	4	6
Ципрофлоксацин	16	5,1	3,3	0,5	3	5	6	11
Цефотаксим	12	2,3	3,7	1	1	1	1,5	14
Амоксициллин/ клавуланат	8	11,8	4,8	9	9	9,5	13,3	22
Гентамицин	6	0,8	0,9	0,16	0,16	0,8	1,4	1,4
Хламидиоз								
Азитромицин	102	3,2	2	0,3	1,8	3	3	11
Доксициклин	80	2,1	0,9	0,2	2	2,2	2,2	5,5
Кларитромицин	53	8,2	5,5	2,5	4	6	12	30
Джозамицин	41	13,8	4,2	4	11	15	16,5	22,5
Офлоксацин	29	8,5	2,7	4	8,4	8,8	9,6	18
Левифлоксацин	17	6,7	1,3	5	5,5	5,5	8	8,5
Спарфлоксацин	13	2	1,2	0,4	2	2,2	2,2	4,8
Мидекамицин	9	20,6	5,5	12	16,8	19,2	25,6	27,2
Спирамицин*	8	191,3	26,5	90	90	90	139,5	144
Моксифлоксацин	6	5,4	1,1	4	5	5	6,5	7
Микоплазменная инфекция								
Доксициклин	43	2,4	0,6	0,8	2	2,2	3	3,4
Джозамицин	30	15,1	5,4	5	10	15	18	27,5
Азитромицин	22	3,3	1,8	1	2	3	4	7,5
Кларитромицин	19	10	5,5	3	3	11	15	18
Мидекамицин	7	17,6	2,1	14,4	15,6	19,2	19,2	19,2
Левифлоксацин	6	6,5	1,1	5,5	5,5	6,3	7,5	8
Офлоксацин	6	5,7	2,5	4	4	4,2	8	9,6
Уреаплазменная инфекция								
Доксициклин	48	2,2	0,5	0,5	2	2,2	2,2	3
Джозамицин	33	14,7	3,9	10	12	15	15	22,5
Кларитромицин	18	7,4	5,1	2,5	3	5,5	15	15
Азитромицин	17	3,1	2,3	0,25	1	3	3	7,5
Левифлоксацин	10	7,1	1,2	5,5	6	8	8	8
Офлоксацин	8	5,4	2,4	2,4	4	4,8	6,8	9,6
Спирамицин*	7	47,6	42,8	21	21	21	90	126
Мидекамицин	6	18,7	4,3	12	16,8	18,4	22,4	24

\* Миллионов ЕД.

лишь у 71,8% пациентов, причем только в 24% случаев курсовые дозы соответствовали рекомендованным, в 69,1% — превышали и в 6,9% — были ниже рекомендованных. Причиной подобного увеличения длительности курса терапии и доз препаратов, возможно, является отсутствие у врачей уверенности в эффективности назначенной терапии в условиях роста устойчивости возбудителей ИППП, поскольку значимых различий между длительностью терапии и дозировками для оригинальных и генерических препаратов нами выявлено не было.

Подобное неконтролируемое и некорректное использование антибиотиков в лечении социально значимых инфекций, таких как ИППП, приводит не только к непосредственной неэффективности терапии и таким образом к распространению инфекций в популяции, но и к селекции устойчивых штаммов возбудителей. Повсеместное внедрение в клиническую практику современных отечественных стандартов, построенных на принципах доказательной медицины, и ознакомление с ними врачей в различных регионах РФ позволит изменить сложившуюся практику назначения антибактериальных препаратов пациентам с ИППП и повысить эффективность терапии указанных инфекций.

### Выводы

1. Существует выраженная вариабельность в выборе врачами антибактериальных препаратов и режимов их дозирования в терапии ИППП бактериального генеза в различных регионах РФ.

2. Выбор врачами антибактериальных препаратов в терапии ИППП бактериального генеза не всегда соответствует отечественным стандартам.

3. Отмечается явная тенденция к завышению курсовых доз антибактериальных препаратов в терапии ИППП в России.

4. Недостаточно высокая частота следования рекомендациям, а также выявленная тенденция к завышению курсовых доз антибиотиков свидетельствуют о необходимости изменения сложившейся практики терапии ИППП бактериального генеза в нашей стране.

### Литература

1. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними. 2006—2015 гг. ВОЗ; 2007.
2. Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека». URL: <http://www.fcgsen.ru/DOC/270110/infdec09.xls>
3. Simms I., Stephenson J. M. Pelvic inflammatory disease epidemiology: what do we know and what do we need to know? *Sexually Transmitted Infections* 2000; 76: 80—7.
4. Laga M., Meheus A., Piot P. Epidemiology and control of gonococcal ophthalmia neonatorum. *Bulletin of the World Health Organization* 1989; 67: 471—8.
5. Whitcher J. P., Srinivasan M., Upadhyay M. P. Corneal blindness: a global perspective. *Bulletin of the World Health Organization* 2001; 79: 214—21.
6. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 43 от 17.01.2007 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с ранним сифилисом при оказании специализированной помощи».
7. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 176 от 25.02.2005 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гонококковой инфекцией».
8. Кубанова А. А. (ред.) Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и заболеваний кожи. Протоколы ведения больных, лекарственные средства. М.: ГЭОТАР-Медиа 2003.
9. Кубанова А. А. (ред.) Дерматовенерология. Клинические рекомендации РОДВ. М.: ГЭОТАР-Медиа 2006.
10. Кулаков В. И., Прилепская В. Е., Радзинский В. Е. (ред.) Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа 2007.
11. Shann S., Wilson J. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone. *Sexually Transmitted Infections* 2003; 79: 415—6.
12. Smith N. H., Musher D. M., Huang D. B., et al. Response of HIV-infected patients with asymptomatic syphilis to intensive intramuscular therapy with ceftriaxone or procaine penicillin. *International Journal of STD & AIDS* 2004; 15: 328—32.
13. Резистентность возбудителей ИППП к антибактериальным препаратам. Информационный бюллетень. 2008 г. М.: ООО «ДЭК-ПРЕСС»; 2008.
14. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2006; 55(No. RR-11).
15. Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP) Steering Group. GRASP year 2005 report. London, England: Health Protection Agency; 2006.
16. Ross J. D., Jensen J. S. Mycoplasma genitalium as a sexually transmitted infection: implications for screening, testing, and treatment. *Sexually Transmitted Infections* 2006; 82(4): 269—71.
17. Yokoi S., Maeda S., Kubota Y., et al. The role of Mycoplasma genitalium and *Ureaplasma urealyticum* biovar 2 in postgonococcal urethritis. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45(7): 866—71.
18. Кубанова А. А., Рахматулина М. Р. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum* 2009; 6: 32—6.