

М.Р. Рахматулина

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Эффективность и безопасность терапии миноциклином (Минолексин®) у пациентов с урогенитальной хламидийной инфекцией: результаты открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования

Обоснование. Урогенитальный хламидиоз является широко распространенной инфекцией, передаваемой половым путем, ежегодно 131 миллион человек инфицируются *S. trachomatis*. Несмотря на отсутствие достоверной корреляционной связи в отношении антимикробной резистентности штаммов хламидий к тетрациклинам, макролидам и фторхинолонам *in vitro* и *in vivo*, учеными изучается вопрос снижения чувствительности возбудителя к традиционно применяемым лекарственным средствам и ведутся исследования эффективности антибактериальных препаратов, активных в отношении *S. trachomatis*. Одним из препаратов с высокой противохламидийной активностью является миноциклин.

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность препарата Минолексин® (МНН миноциклин) в терапии урогенитальной хламидийной инфекции в сравнении с препаратом Юнидокс Солютаб® (МНН доксициклин).

Методы: в открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование были включены 100 пациентов с неосложненными инфекциями нижнего отдела мочеполовой системы, вызванными *S. trachomatis*: 1 группа – 50 пациентов, которые получали терапию миноциклином 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, 2 группа – 50 пациентов, которые получали терапию доксициклином 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Диагноз урогенитальной хламидийной инфекции подтверждался выявлением ДНК *S. trachomatis* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Основным параметром эффективности терапии являлась эрадикация *S. trachomatis* и отсутствие клинических симптомов урогенитальной хламидийной инфекции через 4 недели после завершения терапии.

Результаты: через 1 неделю после окончания терапии субъективные и/или объективные проявления заболевания регистрировались у 20 (40,8%) пациентов 1 группы и 28 (57,1%) пациентов 2 группы ($p=0,106$), через 4 недели – у 4 (8,2%) пациенток 1 группы и 7 (18,4%) пациенток 2 группы ($p=0,524$). В 1 группе отсутствие большинства субъективных клинических симптомов регистрировалось в более короткие сроки, чем в группе сравнения.

На момент завершения исследования у 100% пациентов была достигнута эрадикация *C. trachomatis*, лабораторные признаки воспалительной реакции регистрировались только у 2 (5,0%) пациентов 1 группы и 3 (7,3%) пациентов 2 группы, статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p=1,000$). По частоте развития нежелательных лекарственных явлений также установлено отсутствие значимых различий между сравниваемыми группами, однако у пациентов 2 группы нежелательные лекарственные явления, имевшие высокую вероятную связь с приемом препарата, регистрировались чаще, чем в группе пациентов, получавших терапию миноциклином.

Заключение. Результаты исследования позволяют констатировать сопоставимую эффективность миноциклина и доксициклина в терапии урогенитальной хламидийной инфекции и аналогичный профиль безопасности данных препаратов.

Ключевые слова: *C. Trachomatis*; урогенитальная хламидийная инфекция; миноциклин

Margarita R. Rakhmatulina

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Efficacy and safety profile of minocycline (Minolexin®) in patients with urogenital chlamydia infection: results of an open randomized comparative clinical trial

Background. Urogenital chlamydia infections is a widespread STI, 131 million people are infected every year. Despite the absence of a reliable correlation with respect to antimicrobial resistance of chlamydia strains to tetracyclines, macrolides and fluoroquinolones in vitro and in vivo, scientists are studying the issue of reducing the sensitivity of the pathogen to traditionally used drugs and are investigating the effectiveness of antibacterial drugs active against *C. trachomatis*. One of the drugs with high anti-chlamydia activity is minocycline.

Aims: to study the efficacy and safety of the minocycline (Minolexin®) in the treatment of urogenital chlamydia infection in comparison with the doxycycline (Unidox Solutab®).

Methods: an open randomized comparative clinical trial included 100 patients: group 1 – 50 patients who received minocycline 100 mg 2 times a day for 7 days, group 2 – 50 patients who received doxycycline 100 mg 2 times a day in within 7 days. The diagnosis was confirmed by the detection of *C. trachomatis* by PCR. The parameter of the effectiveness of therapy was the eradication of *C. trachomatis* and the absence of clinical symptoms 4 weeks after therapy.

Results: 1 week after therapy, clinical symptoms were registered in 20;40.8% patients of group 1 and 28;57.1% patients of group 2 ($p=0.106$), 4 weeks later – in 4;8.2% patients of group 1 and 7;18.4% patients of group 2 ($p=0.524$). In group 1, the absence of most subjective clinical symptoms was recorded in a shorter time than in the comparison group. 100% of patients had achieved eradication *C. trachomatis*, laboratory signs of an inflammatory reaction were recorded in 2;5.0% patients of group 1 and 3;7.3% patients of group 2 ($p=1,000$). According to the frequency of adverse drug events, there were also no significant differences between the compared groups, however, in group 2 patients, adverse drug events that had a high probability of being associated with taking the drug were recorded more often than in the group of patients receiving minocycline.

Conclusions. The results of the study demonstrated the comparable effectiveness of minocycline and doxycycline in the treatment of urogenital chlamydia infection and a similar safety profile of these drugs.

Keywords: *C. trachomatis*; urogenital chlamydial infection; minocycline

Ahead of Print

Обоснование

Урогенитальный хламидиоз является широко распространенной инфекцией, передаваемой половым путем. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно 131 миллион человек инфицируются *Chlamydia trachomatis*. Согласно Глобальной стратегии сектора здравоохранения по ВИЧ, вирусному гепатиту и инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП) на 2022-2030 гг., урогенитальный хламидиоз является одной из четырех излечимых инфекций, передаваемых половым путем, оказывающих неблагоприятное воздействие на репродуктивное здоровье населения [1]. Кроме поражения нижних отделов урогенитального тракта, *C. trachomatis* способны вызывать воспалительные заболевания органов малого таза, трубноперитонеальное бесплодие, вызванное окклюзией фаллопиевых труб, плазмоцитарный эндометрит. Выявлена достоверная связь между инфицированием *C. trachomatis* и такими неблагоприятными исходами беременности как спонтанный аборт, преждевременные роды, замедление внутриутробного роста, мертворождение [2, 3]. Также хламидии повышают риск развития рака шейки матки как в коинфекции с вирусом папилломы человека, так и без него: микроорганизмы подавляют способность клетки исправлять полученные в процессе жизнедеятельности дефекты и инициируют преждевременный выход клетки из митоза, индуцируя метаплазию шейки матки, что формирует клетки-мишени для коинфекции и персистенции вируса папилломы человека [4, 5].

Согласно российским и международным клиническим рекомендациям, основными группами препаратов, применяемыми в терапии урогенитальной хламидийной инфекции, являются тетрациклины (доксциклин), макролиды (азитромицин, джозамицин) и фторхинолоны (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) [6-8]. Несмотря на отсутствие достоверной корреляционной связи в отношении антимикробной резистентности штаммов хламидий *in vitro* и *in vivo*, исследователями изучается вопрос снижения чувствительности возбудителя к традиционно применяемым лекарственным средствам [9, 10]. Первые данные о резистентности *C. trachomatis* к антибиотикам *in vitro* (тетрациклину, доксициклину, эритромицину, клиндамицину) появились в 1980-1990-х годах [11], позднее ученые установили, что устойчивые *in vitro* к макролидам изоляты имеют мутации в гене 23SpPHK, а резистентность микроорганизма к фторхинолонам может быть связана с заменами отдельных нуклеотидов в генах *gyrA* и *parC* [12-14]. В последние годы исследователи также обращают внимание на случаи неудач терапии хламидийной инфекции у пациентов, получавших азитромицин в дозе 1 г однократно перорально [15-18]. В связи с этим в настоящее время ведется изучение терапевтической эффективности других лекарственных средств, активных в отношении *C. trachomatis*.

Одним из препаратов с высокой противохламидийной активностью является миноциклин – представитель группы тетрациклинов, оказывающий бактериостатическое действие путем обратимого ингибирования синтеза белка на уровне 30S-субъединиц рибосом. Миноциклин представляет собой самый жирорастворимый антибиотик среди всех препаратов указанной группы, благодаря чему легко преодолевает один из основных механизмов антибиотикорезистентности бактерий – увеличенный липидный слой мембраны бактериальной клетки [19-21]. В проведенных зарубежных исследованиях препарат продемонстрировал высокую эффективность в эрадикации хламидий, аналогичную таковой для доксициклина, при этом имея преимущество в отношении частоты и скорости разрешения клинических симптомов, связанных с хламидийной инфекцией [22-24].

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность миноциклина (Минолексин, АО «АВВА РУС») в терапии уrogenитальной хламидийной инфекции в сравнении с доксициклином (Юнидокс Солютаб, ООО «Астеллас Фарма Продакшен»).

Методы

Дизайн исследования

В открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование были включены 100 пациентов с неосложненными инфекциями нижнего отдела мочеполовой системы (уретрит, цервицит), вызванными *C. trachomatis*: 1 группу (основную группу) составили 50 пациентов, которые получали терапию миноциклином, 2 группу (группу сравнения) – 50 пациентов, которые получали терапию доксициклином.

Диагноз уrogenитальной хламидийной инфекции подтверждался выявлением ДНК *C. trachomatis* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (АмплиСенс – МУЛЬТИПРАЙМ, ФГБУ ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора). Дополнительно этим же методом осуществляли идентификацию *N. gonorrhoeae*, *Ureaplasma spp.*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *T. vaginalis*, *Herpes simplex virus I, II* с целью исключения сопутствующих уrogenитальных инфекций. Для оценки воспалительной реакции применяли микроскопическое исследование образцов, полученных из уретры и цервикального канала.

Исследование включало четыре визита пациентов с общей его продолжительностью 50±5 дней. Перед началом исследования пациентам были разъяснены цели, методы, возможные риски и все иные аспекты исследования и получено добровольное подписанное и датированное информированное согласие. В процессе рандомизации пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения, описанных ниже, случайным образом распределялись на две равные группы (1:1).

Оценку субъективных и объективных симптомов заболевания проводили через 1 и 4 недели после завершения терапии, оценку излеченности на основании эрадикации

возбудителя методом ПЦР и оценку воспалительной реакции на основании микроскопического исследования – через 4 недели после завершения терапии.

В рамках исследования изучалась гипотеза не меньшей эффективности миноциклина в сравнении с доксициклином, при этом была выполнена проверка следующих статистических гипотез:

$$H_0: p_A - p_B \leq \delta,$$

$$H_A: p_A - p_B > \delta,$$

где: p_A – доля пациентов с эрадикацией *C. trachomatis* по результатам ПЦР через 4 недели после завершения терапии в группе исследуемого препарата; p_B – доля пациентов с эрадикацией *C. trachomatis* по результатам ПЦР через 4 недели после завершения терапии в группе препарата сравнения; δ – граница не меньшей эффективности. Эффективность исследуемого препарата считалась не меньшей по сравнению с эффективностью препарата сравнения, если нижняя граница 95%-ного доверительного интервала для разности значений частот p_A и p_B имела значение больше $-10,0\%$.

Критерии соответствия

В исследование включались пациенты в возрасте 18-65 лет с подтвержденной по результатам ПЦР урогенитальной хламидийной инфекцией.

Критериями невключения в исследование являлись: наличие воспалительных заболеваний органов малого таза; выявление методом ПЦР *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *Ureaplasma spp.*, *M. genitalium*, *M. hominis*; наличие в анамнезе нежелательных реакций на антибактериальные препараты группы тетрациклинов и/или наличие заболеваний и/или состояний, являющихся противопоказанием к назначению тетрациклинов; получение терапии антибактериальными препаратами в течение последнего месяца; беременность и период лактации.

Из исследования исключались пациенты: применявшие в его ходе любые антимикробные препараты местного и системного действия, кроме миноциклина или доксициклина, антисептические и иммуномодулирующие препараты; с осложнениями инфекционного процесса, возникшими в ходе терапии.

Условия проведения

Клиническое обследование пациентов и лабораторные исследования проводились на базе ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (г. Москва) и ГБУ Рязанской области «Областной клинический кожно-венерологический диспансер» (г. Рязань).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в один этап с октября 2021 года по май 2022 года,

запланированная продолжительность исследования составила в среднем 50 дней: скрининг пациентов, рандомизация, оценка клинических симптомов хламидийной инфекции и регистрация нежелательных лекарственных явлений (через 1 неделю после завершения терапии), оценка эффективности проведенной терапии и регистрация нежелательных лекарственных явлений (через 4 недели после завершения терапии). В ходе исследования смещения запланированных временных интервалов не происходило.

Описание медицинского вмешательства

Пациентам основной группы с целью терапии урогенитальной хламидийной инфекции назначался миноциклин (Минолексин, АО «АВВА РУС»), капсулы 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, пациентам группы сравнения – доксициклин (Юнидокс Солютаб, ООО «Астеллас Фарма Продакшен»), таблетки диспергируемые 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Исходы исследования

Основным параметром эффективности терапии являлась эрадикация *C. trachomatis* и отсутствие клинических симптомов урогенитальной хламидийной инфекции через 4 недели после завершения терапии, дополнительными параметрами – доля пациентов с исчезновением клинических симптомов урогенитального хламидиоза через 1 неделю после завершения терапии, время наступления терапевтического эффекта, доля пациентов с нормализацией показателей микроскопического исследования и доля пациентов, преждевременно прекративших участие в исследовании по причине неэффективности терапии.

Анализ в подгруппах

В исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 65 лет с хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполовой системы, группы формировались без учета гендерных и возрастных характеристик пациентов. Оценка динамики клинических симптомов заболевания проводилась отдельно для женщин и мужчин.

Методы регистрации исходов

На всех временных точках исследования оценивались субъективные и объективные симптомы заболевания. Эффективность проведенной терапии подтверждалась отсутствием ДНК *C. trachomatis* при исследовании методом ПЦР. Наличие или отсутствие признаков воспалительной реакции со стороны мочеполовой системы определялось при микроскопическом исследовании образцов из уретры и цервикального канала.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол заседания №8 от 31.08.2021).

Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов проводили на персональном компьютере с Microsoft Windows 10 в программе STATISTICA-8 и Microsoft Excel 365. Качественные показатели сравнивались между группами на основе критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Анализ изменения распределений показателей в ходе терапии проводился с помощью непараметрических аналогов – критерия Фридмана и критерия знаковых рангов Уилкоксона, а межгрупповые сравнения изменений – с помощью критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В основную группу исследования были включены 34 (68,0%) пациентки женского и 16 (32,0%) пациентов мужского пола в возрасте от 18 до 52 лет, в группу сравнения – 38 (76,0%) пациенток женского и 12 (24,0%) пациентов мужского пола в возрасте от 18 до 53 лет. Различия между группами по распределению пациентов по половому признаку ($p=0,373$) и по возрасту пациентов ($p=0,108$) являлись статистически незначимыми.

Также не было установлено статистически значимых различий по частоте выявления симптомов урогенитальной хламидийной инфекции у пациентов исследуемых групп до назначения терапии: у 49 (98,0%) пациентов 1 группы и 49 (98,0%) пациентов 2 группы выявлялся хотя бы один из субъективных признаков урогенитальной хламидийной инфекции ($p=1,000$). Клиническими проявлениями инфекционного процесса у женщин 1 и 2 групп являлись: слизисто-гнойные выделения из половых путей и дискомфорт в области половых органов (у 34 (100%) и 38 (100%) соответственно; $p=1,000$), зуд/жжение в области половых органов (у 26 (76,5%) и 23 (60,5%) соответственно; $p=0,268$), боль в нижней части живота (у 18 (52,9%) и 14 (36,8%) соответственно; $p=0,459$), болезненность во время половых контактов (у 22 (64,7%) и 30 (79,0%) соответственно; $p=0,395$) и/или при мочеиспускании (у 17 (50,0%) и 19 (50,0%) соответственно; $p=0,967$), учащенное мочеиспускание (у 9 (26,5%) и 14 (36,8%) пациенток соответственно; $p=0,441$). Мужчины 1 и 2 групп предъявляли жалобы на слизисто-гнойные или слизистые выделения из уретры (10 (62,5%) и 7 (58,3%) пациентов соответственно; $p=0,250$), учащенное мочеиспускание (4 (25,0%) и 3 (25,0%) соответственно; $p=1,000$), urgentные позывы на мочеиспускание (5 (31,3%) и 4 (33,3%) соответственно; $p=1,000$), болезненность во время половых контактов (3 (31,3%) и 3 (25,0%) соответственно; $p=1,000$), дискомфорт в области уретры (4 (25,0%) и 3 (25,0%) соответственно; $p=1,000$), зуд и/или жжение в области уретры и болезненность при мочеиспускании (9 (56,3%) и 8 (66,7%) пациентов соответственно; $p=0,453$), боли в промежности с иррадиацией в прямую кишку (2

(12,5%) и 2 (16,7%) пациентов соответственно, $p=1,000$).

При физикальном обследовании у пациентов, включенных в исследование, выявлялись симптомы уретрита: гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия уретры, инфильтрация стенок уретры, слизисто-гнойные выделения из уретры; у женщин 1 и 2 групп – симптомы цервицита: гиперемия и отечность слизистой оболочки шейки матки и слизисто-гнойные выделения из цервикального канала, эрозии слизистой оболочки шейки матки (таблицы 1, 2).

При исследовании методом ПЦР ДНК *S. trachomatis* была выявлена у всех пациентов, включенных в исследование. При микроскопическом исследовании клинического материала, полученного из уретры и цервикального канала, признаки воспалительного процесса (лейкоцитоз, повышение количества слизи и эпителиальных клеток) было выявлено у 40 (81,6%) пациентов 1 группы и 41 (82,0%) пациентов 2 группы ($p=1,000$).

Основные результаты исследования

В рамках исследования была проведена оценка динамики клинических симптомов урогенитального хламидиоза. Через 1 неделю после окончания терапии субъективные и/или объективные проявления заболевания регистрировались у 20 (40,8%) пациентов 1 группы (у 12 (35,3%) женщин и 8 (53,3%) мужчин) и 28 (57,1%) пациентов 2 группы (у 21 (55,3%) женщин и 7 (63,6%) мужчин) ($p=0,106$). Среди пациенток 1 группы 1 (2,9%) женщина предъявляла жалобы на болезненность при половых контактах ($p=0,472$), среди пациенток 2 группы у 2 (5,3%) пациенток отмечался дискомфорт ($p=0,495$) и у 1 (2,6%) – зуд в области половых органов ($p=1,000$). У 4 (25%) мужчин 1 группы и 3 (25%) мужчин 2 группы сохранялся дискомфорт в области уретры ($p=1,000$), у 1 (6,3%) мужчины 1 группы – зуд в области уретры ($p=1,000$). При физикальном осмотре у 10 (29,4%) основной группы и 16 (46,1%) пациенток группы сравнения наблюдалась гиперемия слизистой оболочки шейки матки, у 3 (8,8%) и 7 (18,4%) пациенток соответственно – отечность слизистой оболочки шейки матки, также у 2 (5,3%) пациенток 2 группы регистрировалась гиперемия слизистой оболочки наружного отверстия уретры и у 1 (2,6%) пациентки – слизисто-гнойные выделения из цервикального канала (таблица 1). Клинические признаки уретрита через 1 неделю после окончания терапии были установлены у мужчин как 1, так и 2 группы: гиперемия слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала у 7 (43,75%) и 7 (58,3%) пациентов соответственно, а отечность наружного отверстия мочеиспускательного канала и инфильтрация стенок уретры – только у пациентов 2 группы (таблица 2).

Через 4 недели после окончания терапии субъективные и/или объективные проявления урогенитального хламидиоза регистрировались у 4 (8,2%) пациенток 1 группы и

7 (18,4%) пациенток 2 группы ($p=0,524$). Жалобы на болезненность во время половых контактов (1 (2,6%)) и при мочеиспускании (1 (2,6%)), жжение (1 (2,6%)) и дискомфорт в области половых органов (2 (5,3%)) предъявляли только пациентки 2 группы; о зуде в области половых органов свидетельствовали 1 (2,9%) пациентка 1 группы и 2 (5,3%) пациентки 2 группы ($p=1,000$). При объективном осмотре гиперемия слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала была выявлена у 1 (2,6%) пациентки 2 группы, гиперемия слизистой оболочки шейки матки – у 1 (2,9%) и 2 (5,3%) пациенток 1 и 2 групп соответственно, отечность слизистой оболочки шейки матки – у 1 (2,9%) и 1 (2,9%) пациенток, эрозии слизистой оболочки шейки матки – у 4 (11,8%) и 4 (10,5%) пациенток соответственно (таблица 1). У мужчин, включенных в исследование, через 4 недели после окончания терапии клинические признаки инфекционно-воспалительного процесса мочеполовой системы отсутствовали.

Исследование методом ПЦР с целью идентификации возбудителя урогенитального хламидиоза было проведено через 4 недели после окончания терапии всем пациентам, включенным в исследование. По результатам исследования было установлено, что у всех пациентов была достигнута эрадикация *S. trachomatis*, соответственно, нижняя граница 95%-ного доверительного интервала для разности значений частот p_a и p_b равна нулю (точный критерий Фишера: $p=1,000$).

Дополнительные результаты исследования

Анализ вторичных показателей эффективности также выявил сопоставимую эффективность в исследуемых группах.

В качестве вторичных параметров эффективности изучалась доля пациентов с исчезновением клинических симптомов урогенитального хламидиоза через 1 неделю после завершения терапии, а также время наступления терапевтического эффекта. Как было указано ранее, через 1 неделю после окончания терапии клинические проявления заболевания регистрировались у 20 (40,8%) пациентов 1 группы и 28 (57,1%) пациентов 2 группы ($p=0,106$). Ни по одному из клинических симптомов статистически значимых различий между группами выявлено не было, за исключением показателя дискомфорта в области половых органов у женщин с тенденцией к превосходству миноциклина над доксициклином (медиана времени до исчезновения симптома составила 4 дня в 1 группе и 5 дней во 2 группе, нижняя граница 95%-ного доверительного интервала для отношения рисков составила 1,14) (таблицы 3 и 4).

При оценке динамики показателей микроскопического исследования клинического материала, полученного из уретры и цервикального канала, лабораторные признаки воспалительной реакции были установлены только у 2 (5,0%) пациентов 1 группы и 3 (7,3%)

пациентов 2 группы, статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p=1,000$).

В исследовании не было пациентов, прекративших участие досрочно. Ни один из пациентов не сообщал о перерывах в терапии и применяли назначенное лечение в соответствии с протоколом. В целом приверженность к лечению была достаточно высокой, что свидетельствует об удобстве приема лекарственных средств и их оптимальной переносимости.

Нежелательные явления

В настоящем исследовании было зарегистрировано 8 случаев нежелательных явлений легкой степени тяжести: у 3 (6,0%) пациентов в 1 группе и у 5 (10,0%) пациентов во 2 группе. Различия между препаратами по частоте выявления нежелательных явлений являлись статистически незначимыми ($p=0,715$). Среди нежелательных явлений 1 случай в 1 группе (тошнота) и 3 случая во 2 группе (урогенитальный кандидоз и тошнота) имели высоковероятную связь с терапией антибактериальными препаратами, 1 и 1 случаи соответственно (кандидоз кожи) – вероятную связь и 1 (диарея) и 1 (бактериальный вагиноз) случаи соответственно – возможную связь с приемом препаратов. Ни одно из нежелательных явлений не потребовало отмены терапии или уменьшения дозы препаратов. Относительный риск возникновения нежелательных явлений в 1 и 2 группах составил 0,60; 95% доверительный интервал для относительного риска [0,15; 2,38], что указывает на отсутствие статистически значимых различий между сравниваемыми группами по данному показателю.

Обсуждение

Миноциклин – антибактериальный препарат из группы тетрациклинов – успешно применяется в терапии хламидийной инфекции более 20 лет, что доказывают результаты многочисленных клинических исследований, проведенных зарубежными учеными. К основным преимуществам препарата можно отнести отсутствие перекрестной резистентности с другими препаратами тетрациклинового ряда, что дает возможность его применения и в отношении возбудителей, устойчивых к тетрациклинам [25]. В работе Oriel JD и соавт. был продемонстрирован оптимальный клинический эффект миноциклина, подтвержденный данными культурального исследования, у мужчин с хламидийным уретритом [24]. По результатам сравнительного исследования клинической эффективности миноциклина и доксициклина учеными был установлен аналогичный профиль эффективности данных препаратов как после окончания лечения, так и через 12 недель после проведенной терапии [22]. В Российской Федерации минолексин (Миноциклин ®) зарегистрирован сравнительно недавно, в связи с чем в отечественной литературе имеются единичные результаты

исследований его эффективности.

В настоящем сравнительном исследовании мы получили результаты, подтверждающие данные зарубежных авторов: в группах пациентов, проводивших терапию Минолексином® и Юнидоксом Солютаб® , в 100% случаев через 4 недели после лечения была достигнута эрадикация *S. trachomatis*. При оценке нормализации показателей микроскопического исследования (отсутствия признаков воспалительной реакции) к контрольному визиту также была установлена сопоставимая эффективность исследуемого препарата и препарата сравнения (95,0% и 92,7% соответственно) без статистически значимых различий между группами.

В качестве одного из вторичных параметров эффективности нами изучалось время наступления терапевтического эффекта, при этом не было установлено статистически значимых различий между группами, за исключением показателя дискомфорта в области половых органов у женщин с тенденцией к превосходству миноциклина над доксициклином. Кроме того, в группе пациентов, получавших терапию миноциклином, отсутствие большинства субъективных клинических симптомов регистрировалось в более короткие сроки, чем в группе сравнения. Полученные нами данные подтверждают результаты исследования Kovacs GT и соавт., установивших, что миноциклин имеет преимущество в отношении времени разрешения клинических симптомов, связанных с хламидийной инфекцией, что может быть обосновано фармакокинетическими особенностями препарата: миноциклин имеет большую в 3 раза липофильность, чем доксициклин, и, следовательно, демонстрирует лучшее проникновение в органы и ткани, богатые липидами, и более высокие концентрации в этих тканях. Также препарат лучше проникает через липидный слой мембран микроорганизмов, показывая оптимальную антибактериальную эффективность [22, 25, 26]. В отношении основных показателей безопасности исследуемых препаратов результаты статистического анализа также демонстрируют отсутствие значимых различий между сравниваемыми группами, однако у пациентов, проводивших терапию доксициклином, нежелательные лекарственные явления, имевшие высокую вероятную связь с приемом препарата, регистрировались чаще, чем в группе пациентов, получавших терапию миноциклином.

Заключение

Результаты исследования позволяют констатировать сопоставимую эффективность препаратов Минолексин® (МНН миноциклин), капсулы 100 мг (АО «АВВА РУС», Россия) и Юнидокс Солютаб® (МНН доксициклин) таблетки диспергируемые 100 мг (ООО «Астеллас Фарма Продакшен», Россия) в терапии урогенитальной хламидийной инфекции и аналогичный профиль безопасности данных препаратов.

Источник финансирования

Спонсором клинического исследования является АО «АВВА РУС», Российская Федерация.

Source of funding

The sponsor of the clinical trial is AVVA RUS, Russian Federation.

Конфликт интересов

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest

The author declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Литература/References

1. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. Geneva: World Health Organization; 2022. 133 p. ISBN 978-92-005378-6
2. Rekart ML, Gilbert M, Meza R, Kim PH, Chang M, Money DM, et al. Chlamydia public health programs and the epidemiology of pelvic inflammatory disease and ectopic pregnancy. *J Infect Dis.* 2013;207(1):30–38. doi: 10.1093/infdis/jis644
3. Bender N, Herrmann B, Andersen B, Hocking JS, van Bergen J, Morgan J, et al. Chlamydia infection, pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and infertility: cross-national study. *Sex Transm Infect.* 2011;87(7):601–608. doi: 10.1136/sextrans-2011-050205
4. Trabert B, Waterboer T, Idahl A, Brenner N, Brinton LA, Butt J, et al. Antibodies against Chlamydia trachomatis and ovarian cancer risk in two independent populations. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(2):129–136. doi: 10.1093/jnci/djy084
5. Arcia Franchini AP, Iskander B, Anwer F, Oliveri F, Fotios K, Panday P, et al. The role of Chlamydia Trachomatis in the Pathogenesis of Cervical Cancer. *Cureus.* 2022;14(1):e21331. doi: 10.7759/cureus.21331
6. Хламидийная инфекция. Клинические рекомендации. М.: М-во здравоохранения Рос. Федерации; 2020. 34 с. [Hlamidijnaja infekcija. Klinicheskie rekomendacii. (Chlamydia infection. Clinical recommendations.) Moscow: Ministerstvo zdravooohranenija Rossijskoj Federacii; 2020. 34 p. (In Russ.)] (Accessed August 10, 2023). https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/194_1
7. Sexually transmitted disease surveillance 2011. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention [et al.]; 2012. 184 p. (Accessed August 10, 2023). <http://www.cdc.gov/std/stats11/surv2011.pdf>

8. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int J STD AIDS*. 2016;25(5):338–348. doi: 10.1177/0956462415618837
9. Hooton TM, Rogers ME, Medina TG, Kuwamura LE, Ewers C, Roberts PL, et al. Ciprofloxacin compared with doxycycline for nongonococcal urethritis. Ineffectiveness against *Chlamydia trachomatis* due to relapsing infection. *JAMA*. 1990;264(11):1418–1421.
10. Somani J, Bhullar VB, Workowski KA, Farshy CE, Black CM. Multiple drug-resistant *Chlamydia trachomatis* associated with clinical treatment failure. *J Infect Dis*. 2000;181(4):1421–1427. doi: 10.1086/315372
11. Jones RB, Van der Pol B, Martin DH, Shepard MK. Partial characterization of *Chlamydia trachomatis* isolates resistant to multiple antibiotics. *J Infect Dis*. 1990;162(6):1309–1315. doi: 10.1093/infdis/162.6.1309
12. Misyurina OY, Chipitsyna EV, Finashutina YP, Lazarev VN, Akopian TA, Savicheva AM, et al. Mutations in a 23S rRNA gene of *Chlamydia trachomatis* associated with resistance to macrolides antimicrobial agents and chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(4):1347–1349. doi: 10.1128/aac.48.4.1347-1349.2004
13. Benamri I, Azzouzi M, Sanak K, Moussa A, Radouani F. An overview of genes and mutations associated with *Chlamydiae* species' resistance to antibiotics. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021;20(1):59. doi: 10.1186/s12941-021-00465-4
14. Lefèvre JC, Lépargneur JP. Comparative in vitro susceptibility of a tetracycline-resistant *Chlamydia trachomatis* strain isolated in Toulouse (France). *Sex Transm Dis*. 1998;25(7):350–352. doi: 10.1097/00007435-199808000-00005
15. Horner PJ. Azithromycin antimicrobial resistance and genital *Chlamydia trachomatis* infection: duration of therapy may be the key to improving efficacy. *Sex Transm Infect*. 2012;88(3):154–156. doi: 10.1136/sextrans-2011-050385
16. Sandoz KM, Rockey DD. Antibiotic resistance in *Chlamydiae*. *Future Microbiol*. 2010;5(9):1427–1442. doi: 10.2217/fmb.10.96
17. Wang SA, Papp JR, Stamm WE, Peeling RW, Martin DH, Holmes KK. Evaluation of antimicrobial resistance and treatment failures for *Chlamydia trachomatis*: a meeting report. *J Infect Dis*. 2005;191(6):917–923. doi: 10.1086/428290
18. O'Neill CE, Seth-Smith HMB, Van Der Pol B, Harris SR, Thomson NR, Cutcliffe LT, et al. *Chlamydia trachomatis* clinical isolates identified as tetracycline resistant do not exhibit resistance in vitro: whole-genome sequencing reveals a mutation in *porB* but no evidence for tetracycline resistance genes. *Microbiology (Reading)*. 2013;159(Pt 4):748–756. doi: 10.1099/mic.0.065391-0

19. Leyden JJ, Del Rosso JQ. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4(2):40–47.
20. Torok HM. Extended-release formulation of minocycline in the treatment of moderate-to-severe acne vulgaris in patients over the age of 12 years. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(7):19–22.
21. Jung GW, Tse JE, Guiha I, Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *J Cutan Med Surg.* 2013;17(2):114–122. doi: 10.2310/7750.2012.12026
22. Kovacs GT, Westcott M, Rusden J, Asche V, King H, Haynes SE, et al. A prospective single-blind trial of minocycline and doxycycline in the treatment of genital *Chlamydia trachomatis* infection in women. *Med J Aust.* 1989;150(9):483–485. doi: 10.5694/j.1326-5377.1989.tb136591.x.
23. Romanowski B, Talbot H, Stadnyk M, Kowalchuk P, Bowie WR. Minocycline compared with doxycycline in the treatment of nongonococcal urethritis and mucopurulent cervicitis. *Ann Intern Med.* 1993;119(1):16–22. doi: 10.7326/0003-4819-119-1-199307010-00003
24. Oriel JD, Reeve P, Nicol CS. Minocycline in the treatment of nongonococcal urethritis: its effect on *Chlamydia trachomatis*. *J Am Vener Dis Assoc.* 1975;2(1):17–22.
25. Donati M, Rodriguez Fermepin M, Olmo A, D'Apote L, Cevenini R. Comparative in-vitro activity of moxifloxacin, minocycline and azithromycin against *Chlamydia* spp. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43(6):825–827. doi: 10.1093/jac/43.6.825
26. Barza M, Brown RB, Shanks C, Gamble C, Weinstein L. Relation between lipophilicity and pharmacological behavior of minocycline, doxycycline, tetracycline, and oxytetracycline in dogs. *Antimicrob Agents Chemother.* 1975;8(6):713–720. doi: 10.1128/AAC.8.6.713

Контактная информация

Автор, ответственный за переписку:

Рахматулина Маргарита Рафиковна, д.м.н., профессор; адрес: 107076, Россия, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; **eLibrary SPIN:** 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

Margarita R. Rakhmatulina, MD, Dr. Sci. (Med), Professor; address: bld.6, Korolenko str., Moscow 107076, Russia; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; **eLibrary SPIN:** 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

Таблица 1. Динамика объективных симптомов уrogenитальной хламидийной инфекции у женщин через 1 и 4 недели после окончания терапии

Table 1. Dynamics of objective symptoms of urogenital chlamydia infection in women 1 and 4 weeks after therapy

Таблица 2. Динамика объективных симптомов уrogenитальной хламидийной инфекции у мужчин через 1 и 4 недели после окончания терапии

Table 2. Dynamics of objective symptoms of urogenital chlamydia infection in men 1 and 4 weeks after therapy

Таблица 3. Динамика симптомов уrogenитальной хламидийной инфекции у женщин 1 и 2 групп в течение недели после окончания терапии (%)

Table 3. Dynamics of symptoms of urogenital chlamydia infection in women of groups 1 and 2 during the week after therapy (%)

Таблица 4. Динамика симптомов уrogenитальной хламидийной инфекции у мужчин 1 и 2 групп в течение недели после окончания терапии (%)

Table 4. Dynamics of symptoms of urogenital chlamydia infection in men of groups 1 and 2 during the week after therapy (%)

Ahead of Print

Таблица 1.

Показатель Indicator	до терапии before therapy		через 1 неделю после терапии 1 week after therapy		через 4 недели после терапии 4 week after therapy	
	1 группа group 1 (n=34)	2 группа group 2 (n=38)	1 группа group 1 (n=34)	2 группа group 2 (n=38)	1 группа group 1 (n=34)	2 группа group 2 (n=38)
Гиперемия слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала <i>Hyperemia of the urethrae externum</i>						
абс. abs.; %	30; 88,2%	32; 84,2%	-	2; 5,3%	-	1; 2,6%
	p=0,132		p=0,495		p=1,000	
Отечность и/или инфильтрация стенок уретры <i>Urethrae edema and/or infiltration</i>						
абс. abs.; %	12; 35,3%	15; 39,5%	-	-	-	-
	p=0,942		-		-	
Гиперемия слизистой оболочки шейки матки <i>Cervical hyperemia</i>						
абс. abs.; %	31; 91,2%	35; 92,1%	10; 29,4%	16; 42,1%	1; 2,9%	2; 5,3%
	p=0,593		p=0,217		p=0,353	
Отечность слизистой оболочки шейки матки <i>Cervical edema</i>						
абс. abs.; %	28; 82,3%	29; 76,3%	3; 8,8%	7; 18,4%	1; 2,9%	1; 2,6%
	p=0,402		p=0,158		p=0,725	
Слизисто-гнойные выделения из цервикального канала <i>Cervical mucopurulent discharge</i>						
абс. abs.; %	31; 91,2%	31; 81,6%	-	1; 2,6%	-	-
	p=0,366		p=1,000		-	
Эрозии слизистой оболочки шейки матки <i>Cervical erosion</i>						
абс. abs.; %	9; 26,5%	12; 31,6%	8; 23,5%	12; 31,6%	4; 11,8%	4; 10,5%
	p=0,620		p=0,355		p=0,843	

Таблица 2.

Показатель Indicator	до терапии before therapy		через 1 неделю после терапии 1 week after therapy		через 4 недели после терапии 4 week after therapy	
	1 группа group 1 (n=16)	2 группа group 2 (n=12)	1 группа group 1 (n=16)	2 группа group 2 (n=12)	1 группа group 1 (n=16)	2 группа group 2 (n=12)
<i>Гиперемия слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала Hyperemia of the urethrae externum</i>						
абс. abs.; %	13; 81,3%	11; 91,7%	7; 43,75%	7; 58,3%	-	-
	p=0,658		p=0,704		-	
<i>Отечность стенок уретры Urethrae edema</i>						
абс. abs.; %	12; 75,0%	10; 83,3%	-	3; 25,0 %	-	-
	p=0,529		-		-	
<i>Инфильтрация стенок уретры Urethrae infiltration</i>						
абс. abs.; %	10; 62,5%	8; 66,7%	-	1; 8,7%	-	-
	p=0,513		p=0,429		-	
<i>Слизисто-гнойные выделения из уретры Urethral mucopurulent discharge</i>						
абс. abs.; %	10; 62,5%	7; 58,3%	-	-	-	-
	p=1,000		-		-	

Таблица 3.

Показатель Indicator	День 1 Day 1		День 2 Day 2		День 3 Day 3		День 4 Day 4		День 5 Day 5		День 6 Day 6		День 7 Day 7		День 8 Day 8	
	1 группа group 1	2 группа group 2														
Диспареуния Dyspareunia	64,7	76,3	64,7	76,3	64,7	73,7	41,2	60,5	38,2	44,7	14,7	21,1	2,9	5,3	2,9	-
	p=0,534		p=0,519		p=0,483		p=0,211		p=0,576		p=0,551		p=1,000		p=0,472	
Дискомфорт в области половых органов Discomfort in the genital area	100	97,4	100	97,4	94,1	92,1	52,9	63,2	26,5	52,6	-	31,6	-	5,3	-	2,6
	p=0,648		p=0,716		p=0,153		p=0,302		p=0,039		p<0,001		p=1,000		p=1,000	
Боль в нижней части живота Pain in the lower abdomen	52,9	44,2	50,0	44,2	35,3	23,7	23,5	13,2	23,5	10,5	2,9	5,3	2,9	-	-	-
	p=0,304		p=0,214		p=0,326		p=0,520		p=0,239		p=0,550		p=0,472		-	
Зуд Itch	67,7	44,7	64,7	44,7	35,3	31,6	11,8	10,5	5,9	7,9	-	2,6	-	2,6	-	2,6
	p=0,092		p=0,017		p=0,894		p=0,843		p=1,000		p=1,000		p=1,000		p=1,000	
Дизурия Dysuria	50,0	47,4	47,1	47,4	35,3	36,8	26,5	21,1	14,7	21,1	-	-	-	-	-	-
	p=0,965		p=1,000		p=1,000		p=0,571		p=0,551		-		-		-	

Таблица 4.

Показатель Indicator	День 1 Day 1		День 2 Day 2		День 3 Day 3		День 4 Day 4		День 5 Day 5		День 6 Day 6		День 7 Day 7		День 8 Day 8	
	1 группа group 1	2 группа group 2														
Выделения из уретры Urethral discharge	68,8	58,2	68,8	58,2	68,8	58,2	62,5	50,0	31,3	41,7	6,3	16,7	-	-	-	-
	p=0,686		p=0,686		p=0,876		p=0,341		p=0,685		p=0,560		-		-	
Учащение мочеиспускания Frequent urination	25,0	33,3	25,0	33,3	25,0	25,0	25,0	16,7	6,3	8,3	-	8,3	-	8,3	-	-
	p=0,691		p=0,691		p=1,000		p=0,673		p=1,000		p=0,429		p=0,429		-	
Ургентные позывы на мочеиспускание Urgent urge to urinate	31,3	с	31,3	25,0	31,3	25,0	31,3	25,0	18,8	6,7	12,5	-	-	-	-	-
	p=1,000		p=1,000		p=1,000		p=1,000		p=1,000		p=0,492		-		-	
Диспареуния Dyspareunia	37,5	25,0	37,5	25,0	37,5	25,0	37,5	25,0	18,8	9,2	6,3	-	-	-	-	-
	p=0,826		p=0,826		p=0,826		p=0,826		p=0,613		p=1,000		-		-	
Дискомфорт в области уретры Discomfort in the urethra	87,5	83,3	87,5	83,3	87,5	81,7	87,5	83,3	81,3	83,3	62,5	83,3	37,5	41,7	37,5	33,3
	p=1,000		p=0,807		p=1,000		p=0,871		p=1,000		p=0,470		p=1,000		p=1,000	
Зуд в области уретры Itch in the urethra	72,5	83,3	62,5	91,7	62,5	91,7	62,5	83,3	50,0	58,3	31,3	50,0	12,5	8,3	6,3	-
	p=0,018		p=0,004		p=0,045		p=0,114		p=0,312		p=0,191		p=1,000		p=1,000	
Жжение в области уретры Burning sensation in the urethra	75,0	83,3	81,3	91,7	81,3	91,7	75,0	75,0	56,3	66,7	31,3	58,3	-	16,7	-	-
	p=0,890		p=0,876		p=0,677		p=0,566		p=0,544		p=0,163		p=0,175		-	

Дизурия Dysuria	62,5	66,7	62,5	75,0	62,5	75,0	62,5	58,3	56,3	33,3	25,0	25,0	-	16,7	-	-
	p=0,221		p=0,133		p=0,133		p=0,566		p=0,329		p=0,639		p=0,175		-	
Боли в промежности с иррадиацией в прямую кишку Pain in the perineum with irradiation into the rectum	6,3	8,3	6,3	8,3	6,3	8,3	6,3	8,3	-	-	-	-	-	-	-	-
	p=1,000		p=1,000		p=1,000		p=1,000		-		-		-		-	

Ahead of Print