

І.Д. Герич, д.м.н., професор, В.В. Ващук, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Т.В. Хомченко, Львівська обласна лікарня позалегового туберкульозу, О.М. Морозович, Львівський обласний клінічний перинатальний центр

Орнідазол у лікуванні хірургічної неклостридіальної анаеробної інфекції

Лікування анаеробної інфекції є однією з найскладніших проблем сучасної хірургії. Суттєвою особливістю подолання цього виду інфекцій у більшості випадків є необхідність одночасного поєднання хірургічної інтервенції з негайною емпіричною антибактеріальною терапією (АБТ). Це перш за все зумовлено труднощами оперативної мікробіологічної верифікації збудників, що пов'язано з відсутністю в більшості клінік необхідного вартісного обладнання, спеціальних контейнерів з відповідним середовищем для транспортування, складністю методик забору матеріалу (протоколів), тривалістю процесу інкубації анаеробної флори тощо.

З іншого боку, первинне адекватне хірургічне втручання і стартова АБТ препаратами широкого спектра дії часто призводять до негативного мікробіологічного результату стосовно верифікації анаеробної флори [5, 8, 12, 13.]. Відомо, що анаеробні бактерії є складовою нормальної флори організму людини і за певних умов спричиняють тяжкі форми хірургічної інфекції, переважно в асоціації з аеробами (табл. 1).

Неклостридіальні анаеробні інфекції мають ендогенне походження, вегетують на шкірі, в порожнині рота, шлунково-кишковому та сечостатевому трактах і займають домінуючий сегмент структури нормальної мікрофлори людини. Широке розповсюдження анаеробної мікрофлори зумовлене тим, що метаболізм мікроорганізмів первинно формувався ще за безкисневих умов на Землі: облігатні анаероби можуть існувати за вмісту кисню до 0,5%, факультативні – від 2 до 8%. Серед неспорують анаеробів, що мають найбільше клінічне значення, у першу чергу виділяють групу грамнегативних паличок (*Bacteroides* та *Fusobacterium* тощо), далі за значимістю – грам-позитивні коки (*Peptococcus* і *Peptostreptococcus* та ін.), грам-позитивні палички (*Bifidobacterium*, *Eubacterium* тощо) і грамнегативні коки (*Veillonella* та ін.).

За даними різних авторів, частота ідентифікації неспорують анаеробів при гострих гнійних захворюваннях коливається від 40 до 95%, залежно від характеру й локалізації патологічного процесу. Анатомічні та фізіологічні особливості окремих ділянок організму людини (промежина і малий таз) створюють сприятливі умови для розвитку анаеробної інфекції. Летальність унаслідок цієї патології становить 14-80% [6, 7, 9].

У зв'язку з тим, що неклостридіальні анаероби є частиною нормальної мікрофлори організму людини, для набуття патогенності їм необхідні умови, які спричиняють зниження реактивності організму хворого, а саме [2, 3, 8]:

- імунodefіцити;
- чинники, що знижують захисні властивості організму (крововтрата, місцева ішемія тканин, шок, голод, стрес, перетом, алкоголізм та ін.);
- тривале застосування кортикостероїдів чи цитостатиків (імунodefіцити);
- порушення обміну речовин (цукровий діабет тощо);
- анаеробні інфекції в анамнезі;
- онкологічні захворювання;
- великі за обсягом і тривалі оперативні втручання на внутрішніх органах та ін. (сторонні тіла/імпланти);
- захворювання крові (різні типи злоякісних анемії).

Згідно з літературними джерелами структура збудників анаеробної інфекції в хірургії виглядає таким чином: 1) *Bacteroides* – 43,9-85,7%; 2) *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* – 6,0-71,4%; 3) *Fusobacterium* – 3,4-42,6%; 4) *Bifidobacterium* – 2,9-21,9%; 5) *Veillonella* – 3,9% та ін. [1, 4, 8]. Анаеробні грам-позитивні коки (*Peptostreptococcus* spp.) – друга за частотою група анаеробних бактерій, які висівають

із патологічних вогнищ (до 25%), зокрема з абсцесів і кіст різної локалізації (до 40%), кісток (39%), вогнищ інфекцій малого таза у жінок (35%), гнійних ран. У монокультури частота верифікації анаеробних грам-позитивних коків не перевищує 10%. Вірогідність їх отримання в монокультури зростає за наявності тяжких інфекцій м'яких тканин, кісток і суглобів, абсцесів (одонтогенних, мозку чи легень) [12]. Таким чином, основною особливістю гнійно-запальних захворювань за участю неспорують анаеробів є їх полімікробний характер, зумовлений як анаеробними, так і аеробними мікроорганізмами (92,8-98%) [2].

Водночас неклостридіальним збудникам, переважно в асоціаціях (50-60%), належать провідні позиції в патогенезі інтраабдомінальної інфекції, травм органів черевної порожнини (60-95%), укусів тварин і людей (понад 70%), післяопераційних ран (коліоректальна зона) [19]. До 10% випадків анаеробної інфекції, збудників якої висівають з крові, припадає на *Bacteroides* spp.

Наявність у більшості випадків аеробно-анаеробних асоціацій має відповідне підґрунтя або пояснення. Так, анаероби можуть існувати і в кисневому середовищі (завдяки ферментам, які продукують аероби). Для відносно «комфортного» вегетування неклостридіальної флори достатньо трьох чинників – низького окислювально-відновного потенціалу навколишнього середовища, низького парціального тиску кисню в тканинах і наявності чинників росту, тобто обставин та умов, які притаманні ділянкам некрозу і порожнин абсцесів. Синергізм аеробно-анаеробних асоціацій зумовлює злоякісний характер перебігу інфекційного процесу і призводить до його хронізації («завмирання»), незважаючи на

відповідне лікування. Іноді під дією анаеробних коків відбувається утворення капсули – додаткового чинника вірулентності [12].

Лікування неклостридіальної анаеробної інфекції базується на таких принципах, як нейтралізація токсинів детоксикацією, блокування подальшої проліферації анаеробів зміною умов існування (створення аеробного середовища), швидке обмеження розповсюдження патологічного процесу. Наведені засади реалізуються шляхом комбінування вчасного і повноцінного хірургічного втручання й адекватної емпіричної АБТ препаратами широкого спектра дії з високою активністю стосовно анаеробних бактерій, у тому числі похідними 5-нітроїмідазолів.

Понад 50 років похідні 5-нітроїмідазолів є основною групою лікарських засобів, які застосовують у якості моно- й комбінованої терапії для лікування анаеробної інфекції. Ці препарати характеризуються достатньою бактерицидною активністю щодо більшості грам-позитивних і грамнегативних бактерій (бактерицидні концентрації метронідазолу, орнідазолу становлять 0,25-1 мг/л). Позитивною рисою цієї групи є невисока ймовірність виникнення резистентних штамів, що зумовлено наявністю відповідних генів, локалізованих у хромосомах і плазмідах (6 генів). Однак механізми резистентності до 5-нітроїмідазолів більшості штамів анаеробів ще остаточно не вивчені. Загалом резистентність анаеробів до похідних 5-нітроїмідазолів не є частим явищем. Згідно з даними низки авторів первинна резистентність неклостридіальної інфекції, зокрема до метронідазолу, становить майже 6-40% [9, 19]. На протипагу цьому Н. Seifert і співавт. (2010) у багатоцентровому

(32 центри) дослідженні чутливості штамів *Bacteroides* spp. і *Prevotella* spp. (430 штамів) до антибактеріальних середників довели, що резистентність вищенаведених бактерій до метронідазолу становила 0,9% (4 штамів), до ампіциліну/сульбактаму – 4,9%, до ертапенему – 5,3% і до меропенему – 4,9%. Водночас упродовж останніх двох декад спостерігається глобальна тенденція до зростання резистентності клінічно значимих штамів неклостридіальної анаеробної інфекції до більшості протіанаеробних середників, у тому числі до бета-лактамінів, карбапенемів і кліндаміцину – резистентність штамів до останнього коливається в межах від 6 до 56% [15, 26]. Лише група 5-нітроїмідазолів характеризується незначним відсотком резистентних штамів (1% у Бельгії, Греції, Німеччині). У США за період 2002-2007 рр. дослідили 6574 штамів, з яких тільки три виявилися нечутливими до метронідазолу [26]. З огляду на зазначені вище властивості похідних 5-нітроїмідазолів (метронідазолу, орнідазолу) препарати наведеної групи й надалі мають провідне значення в комбінованій терапії анаеробних інфекцій [12-14, 16-18].

Відповідний сприятливий фармакокінетичний профіль і високий ступінь біодоступності метронідазолу й орнідазолу дозволяють здійснювати ступеневу терапію, що зменшує необхідність парентерального введення препаратів. А наявність двох форм препарату Орнізол виробництва вітчизняної корпорації Arterium полегшує впровадження наведеного підходу в повсякденну клінічну практику. У таблиці 2 представлено порівняльні фармакокінетичні властивості метронідазолу й орнідазолу.

Згідно з наведеними даними орнідазол має триваліший період (12-14 год) напіввиведення, високу біодоступність, що не залежить від прийому їжі, та незначний ефект зв'язування з білками плазми крові (13%). К.С. Lamp і співавт. (1999), вивчаючи фармакокінетичні й фармакодинамічні характеристики 5-нітроїмідазолів (у тому числі орнідазолу), дійшли висновку, що за відповідних умов в окремих клінічних ситуаціях перевагу слід надавати орнідазолу [17, 23]. Подібна думка підтверджується результатами інших досліджень [5, 7, 8]. Орнідазол має достатню активність стосовно *Bacteroides* spp. (100%) і *Prevotella* spp. (96,8%) (МПК90 1 мг/л), незначно меншу активність щодо *Peptostreptococcus* spp. (92,3%) і *Fusobacterium* spp. [8]. У схемі комбінованої терапії орнідазол сумісний із цефалоспоринами, фторхінолонами, аміноглікозидами, бета-лактамами. Крім того, в орнідазолу не виявлено перехресної стійкості до резистентних стосовно метронідазолу бактерій [5, 8, 24, 27].

Основними відмінностями орнідазолу є незначна кількість резистентних штамів до препарату; низький рівень токсичності; сумісність із більшістю антибіотиків та антикоагулянтів; можливість застосування двічі на добу; незначна кількість побічних проявів; тривалість постантибіотичний ефект; відсутність негативних реакцій на тлі вживання алкоголю, тобто не виявлено тетурамоподібного ефекту, а радіосенсибілізуючі властивості сприяють підвищенню ефективності променевої терапії в онкологічній практиці [7, 8, 23,]. З вищенаведених характеристик і тенденцій щодо резистентності анаеробної

Таблиця 1. Розподіл збудників неклостридіальної анаеробної інфекції і спричинені ними патологічні процеси в організмі людини (модифіковано за Б.М. Даценко, 1995, і С. Нпаіко, 1983)

Збудники	Локалізація і джерело виділення					Характер запального процесу
	Шкіра	Верхні дихальні шляхи	Ротова порожнина	Товста кишка	Урогенітальні шляхи	
Грам+ коки ¹	+	+++	++++	+	+++	Нагноєння ран, абсцеси, септицемія
Грам- коки ²	-	-	++++	++	+++	Запальні процеси зубів, товстої кишки, урогенітальних шляхів
Грам+ палички ³	+	+	+	+++	+	Нагноєння ран, абсцеси, септицемія, періодонтит, вагіноз
Грам- палички ⁴	-	+	+++	++++	+	Абсцеси різної локалізації (легень, печінки, малого таза), септицемія, ендокардит

¹ *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Sarcina*, *Ruminococcus*; ² *Veillonella parvula*, *Veillonella* spp., *Megasphaera* spp., *Dialister* spp.; ³ *Eubacterium* spp., *Arachnia*, *Actinomyces*, *Propionibacterium*, *Lachnobacterium* spp.; ⁴ *Bacteroides* spp., *B. fragilis*, *B. melaninogenicus*, *Fusobacterium* spp., *Leptotrichia* spp., *Sneathia* spp.

Таблиця 2. Порівняльні характеристики метронідазолу й орнідазолу [6, 7, 23]

Препарат	Біодоступність, %	C _{max} , мг/л	T _{max} , год	T _{1/2} , год	Зв'язування з білками, %	Виділення нирками, %	Доза (г), кратність введення, тривалість лікування за наявності анаеробної інфекції
Метронідазол	88-95	6-40	1-2	8-9	<20	60-80 (20 не змінений)	0,5 в/в через 8 год/згодом усередину впродовж 7-10 днів
Орнідазол	90	6-36	3	13	13-15	85 упродовж 5 діб (4 не змінений)	0,5-1,0 в/в, через 12 год/згодом усередину протягом 5-10 днів

флори на сучасному етапі лікування неклостридіальної анаеробної хірургічної інфекції (інтраабдомінальної, малого таза, м'яких тканин, кісток і суглобів) слід використовувати схеми терапії, до яких входять похідні 5-нітроїмідазолів, у тому числі орнідазол як засіб вибору [5, 7, 8]. Задля підтвердження представлених даних наводимо результати ефективності й безпечності застосування орнідазолу для лікування і профілактики хірургічної інфекції.

A. Palmu і співавт. (1979) вивчали чутливість 68 штамів *Bacteroides fragilis*, 18 штамів *Clostridium perfringens*, 11 штамів *Clostridium species* до орнідазолу, який призначали хворим на гострий деструктивний апендицит як у якості монотерапії, так і в комбінації з ампіциліном і гентаміцином. Авторами доведено, що концентрація орнідазолу 3,1 мкг/мл інгібує 98% штамів *Bacteroides fragilis*, а концентрація препарату на рівні 6,2 мкг/мл – 16 із 18 штамів *C. perfringens* і всі штами *Clostridium spp.* У пацієнтів з перфоративним апендицитом, у яких застосовували орнідазол із профілактичною метою, ранню інфекцію виявили лише в 7,1% випадків проти 63,6% у групі, яка отримувала плацебо [22].

L. Ma і співавт. (2010) у ході багатоцентрового контрольованого клінічного дослідження порівняли клінічну і бактеріологічну ефективність леворнідазолу й орнідазолу в лікуванні анаеробної інфекції малого таза. Дослідження охоплювало 143 пацієнти, розподілені на дві рівноцінні групи. Препарати призначали по 0,5 г двічі на добу впродовж 5-7 днів. Рівень клінічної ефективності леворнідазолу й орнідазолу виявився співставним: відповідно 80% у групі леворнідазолу проти 81% у групі, яка отримувала орнідазол, бактеріологічна ефективність становила 97 проти 92% у групі орнідазолу [18].

S. Bassily і співавт. (1987) порівняли клінічну ефективність метронідазолу, тинідазолу й орнідазолу в лікуванні кишкових інфекцій, спричинених *E. histolytica* (53 пацієнти) та *G. lamblia* (80 пацієнтів), і встановили, що за наявності *E. histolytica* ефективність метронідазолу була на рівні 88%, тинідазолу – 67%, орнідазолу – 94%, а при лікуванні інфекцій, викликаних *G. lamblia*, ефективність орнідазолу була вищою за таку метронідазолу та тинідазолу і становила відповідно 97% для орнідазолу, 95% – для метронідазолу і 90% – для тинідазолу [28].

J.M. Sirvent і співавт. (2003) при хірургічному лікуванні інфекції біліарного тракту (153 пацієнти) виконали проспективне рандомізоване порівняльне клінічне дослідження ефективності і безпечності комбінованої терапії цефтріаксоном (внутрішньовенно 2 г/добу) у поєднанні з орнідазолом (внутрішньовенно 1 г/добу) проти терапії піпераціліном/тазобактамом (внутрішньовенно 4 г 3 рази на добу). Авторами дійшли висновку, що за своєю ефективністю і безпечністю АБТ із застосуванням орнідазолу (88%) не поступається лікуванню бета-лактамами антибіотиками (89,3%). Це стосується і частоти побічних реакцій, і рівня летальності в обох групах пацієнтів [24].

O. Kurt і співавт. (2008) у своєму дослідженні порівняли ефективність орнідазолу та метронідазолу в лікуванні протозойної інфекції у 112 хворих (дві групи по 56 осіб) і виявили, що клінічна ефективність орнідазолу становила 96,4 проти 76,8% ($p < 0,001$), антипротозойна відповідно 92,9 проти 69,6% ($p < 0,001$) у групі, яка отримувала метронідазол [10].

E. Stellini і співавт. (2001) порівнювали ефективність орнідазолу та міноцикліну у профілактиці інфекційних ускладнень після протезування, яку оцінювали за допомогою оптичної мікроскопії запального екссудату до і після оперативного втручання. Було констатовано, що орнідазол за клінічною і бактеріологічною ефективністю не поступається міноцикліну й інгібує більшість анаеробних, грамнегативних штамів, бактероїдів і спороутворюючих бактерій, а отже, є препаратом, рекомендованим для системного застосування у пацієнтів з інфекцією, асоційованою з протезуванням [26].

Цікаві дані наведено в роботах з вивчення ефективності орнідазолу за тривалого його використання для профілактики післяопераційних рецидивів хвороби Крона. Так, P. Rutgeerts і співавт. (2005) вводили оперованим пацієнтам орнідазол (із 7-ї післяопераційної доби впродовж 54 тижнів по 500 мг двічі на добу) одночасно з глюкокортикоїдами (протягом 30 діб). У підсумку у групі, що отримувала орнідазол, зареєстровано 7,9% випадків рецидиву захворювання проти 37,5% у контрольній групі (стандартне лікування). Авторами дійшли висновку, що за умов постійного тривалого застосування орнідазол є ефективним засобом для профілактики ендоскопічно і клінічно суттєвих рецидивів хвороби Крона після резекції кишки [20]. Як наслідок, сформульовано припущення, що передопераційну імуносупресивну терапію у цієї категорії пацієнтів слід продовжувати і в післяопераційному періоді, оскільки відсутність подібного лікування призводить до зростання частоти рецидивів хвороби у 5 разів. Подібну думку у своєму дослідженні висловили C. Papi і співавт. (2012), які зазначили, що через 10 років після операції у 50% пацієнтів виникають рецидиви захворювання, а 35% із них потребують повторного оперативного втручання. Тому для профілактики рецидивів хвороби Крона, окрім месалазину та тіопуринів, рекомендується призначати і препарати з групи 5-нітроїмідазолів, зокрема орнідазол [25].

Похідні 5-нітроїмідазолів, у тому числі орнідазол, характеризуються незначною кількістю побічних однотипних реакцій, а саме: з боку шлунково-кишкового тракту – неприємний (металевий) присмак, сухість у роті, нудота; з боку центральної нервової системи – головний біль, запаморочення, порушення координації рухів; іноді – висипання і свербіння шкіри; гематологічні – лейкопенія, нейтропенія; після внутрішньовенного введення препаратів можливі розвиток флебітів і тромбофлебітів. Порівняльну оцінку частоти побічних ефектів орнідазолу і метронідазолу наведено в таблиці 3.

На тлі тривалого застосування (понад 3 міс) 5-нітроїмідазолів іноді можуть спостерігатися атипичні побічні прояви, зокрема енцефалопатія [11]. Крім того, G. Ersoz і співавт. (2011) повідомили про вісім випадків орнідазоласоційованого імунного гепатиту (виключено випадки гострого вірусного гепатиту, метаболічної хвороби печінки, судинної патології печінки, синдрому Балда-Кіарі, обтурації жовчних шляхів і зловживання алкоголем); пацієнти були успішно проліковані терапевтичною комбінацією преднізолон + азатіопрін [21].

Таким чином, у численних клінічних дослідженнях доведено терапевтичну ефективність орнідазолу за різних форм анаеробної інфекції, у тому числі як компонента комбінованого лікування змішаних аеробно-анаеробних інфекцій. Водночас обґрунтовано необхідність додання орнідазолу до схем профілактичного застосування у випадках прогнозованого ризику післяопераційного розвитку анаеробної інфекції. Як і всі 5-нітроїмідазоли, орнідазол є сумісним із препаратами інших груп хімотерапевтичних засобів: бета-лактамами (пеніцилінами, цефалоспоринами), аміноглікозидами, фторхінолонами, макролідами, ванкомицином, сульфаніламидами, котримоксазолом.

З огляду на високу активність стосовно *C. difficile* орнідазол рекомендовано для лікування псевдомембранозного коліту і некротичного коліту, спричиненого *C. perfringens*, а також низки хронічних запальних захворювань кишок (неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона), за яких зазвичай активізується анаеробна флора. Безсумнівно, додатковими позитивними характеристиками орнідазолу як протианаеробного засобу є його висока активність при пероральному застосуванні, яка не поступається парентеральному введенню, ефективність при коротких курсах лікування, добрі переносимість і фармакоеконімічні властивості.

Загалом орнідазол як яскравий представник 5-нітроїмідазолів є важливим протианаеробним компонентом комбінованої терапії генералізованих анаеробних інфекцій і гнійних процесів різної локалізації та схем лікування і профілактики хірургічних інфекцій після інтраабдомінальних, торакальних, проктологічних, нейрохірургічних та стоматологічних хірургічних втручань.

Висновки

1. Сучасне ефективне лікування неклостридіальної анаеробної інфекції має передбачати одночасне поєднання невідкладного хірургічного втручання та ранньої емпіричної АБТ.

2. Зважаючи на мікробіологічну, клінічну та терапевтичну ефективність щодо анаеробних бактерій, похідні 5-нітроїмідазолів (зокрема, орнідазол) мають трактуватися як препарати вибору при формуванні доказово обґрунтованих схем лікування неклостридіальної анаеробної інфекції.

3. Крайні фармакокінетичні характеристики, висока ефективність і безпечність орнідазолу створюють підґрунтя для його широкого включення до сучасних програм комплексного хірургічного лікування неклостридіальної анаеробної інфекції.

4. Поява на фармацевтичному ринку вітчизняного препарату Орнізол дає можливість більш широкого впровадження в схеми антибіотикотерапії орнідазолу відносно фармакоеконімічної складової.

Література

1. Бобрицька Л.О. Ефективність метронідазолу й орнідазолу при лікуванні урогенітального трихомоніазу / Л.О. Бобрицька // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 1. – С. 120-121.

2. Болотная Л.А. Эффективность препарата «Мератин» в комплексном лечении розацеа и периорального дерматита / Л.А. Болотная // Укр. журн. дерм. венер. косм. – 2007. – № 3. – С. 70-72.
3. Исследование клинической эффективности орнидазола в абдоминальной хирургии / В.И. Паламарчук, В.Г. Сиряченко, М.М. Гвоздяк и др. // <http://scan-biotech.com/for-doctors/antianaerobnye-preparaty/issledovanie-klinicheskoi-ehffektivnosti-ornidazola-v-abdominalnoi-khirurgii>.
4. Клиническая эффективность препарата Ципрозол в лечении гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений в хирургии / О.А. Беляева, А.П. Ралзиховский, В.В. Крыжевский и др. // Украинский медицинский часопис. – 2011. – № 4 (84), VII-VIII. <http://www.umj.com.ua/article/1508>.
5. Козлов Р.С. Анаэробные инфекции: современные возможности фармакотерапии / Р.С. Козлов // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 17 (291). http://www.mif-ua.com/archive/article_print/10389.
6. Падейская Е.Н. Группа нитроимидазолов / Под ред. Л.С. Стречунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – С. 124-127.
7. Падейская Е.Н. Препараты группы 5-нитроимидазола для лечения анаэробных и протозойных инфекций / Е.Н. Падейская // РМЖ. – 2000. – Т. 2. – № 4. http://www.media/infektion/00_04/110.
8. Современные возможности терапии анаэробных инфекций / Д.В. Галкин, О.И. Кречикова, М.В. Сухорукова и др. // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2006. – № 8(4). – С. 298-313.
9. Сравнительная эффективность орнидазола и метронидазола у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости / А.В. Козаченко, И.В. Тесленко, К.А. Губский и др. // Медицина неотложных состояний. – 2012, 5 (44). – С. 56-59.
10. A comparison of metronidazole and single-dose ornidazole for the treatment of dentamobiasis / O. Kurt, N. Girginkardesler, I.C. Balcioglu et al. // Clin. Microbiol. Infect. – 2008; 14: 601-604.
11. Atypical metronidazole-induced encephalopathy in anaerobic brain abscess / H.J. Jang, S.Y. Sim, J.Y. Lee et al. // J. Korean Neurosurg. Soc. – 2012; 52(3): 273-6.
12. Brook I. Treatment of anaerobic infection / I. Brook // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2007; 5(6): 991-1006.
13. Brook I. Antimicrobial treatment of anaerobic infection / I. Brook // Expert. Opin. Pharmacother. 2011; 12(11): 1691-707.
14. Goldstein E.J.C. Comparative Susceptibilities of Anaerobic Bacteria to Metronidazole, Ornidazole, and SC-28538 / E.J.C. Goldstein, V.L. Sutter, S.M. Finegold // Antimicrob. Agents Chemother. – 1978 October; 14(4): 609-613.
15. Clinically significant anaerobic bacteria isolated from patients in a South African academic hospital: antimicrobial susceptibility testing / S. Naidoo, O. Perovic, G.A. Richards et al. // S. Afr. Med. J. 2011; 1 01(10): 732-734.
16. Kucisec-Tepes N. Atypical agents of wound infection and targeted samples / N. Kucisec-Tepes // Acta Med. Croatia. 2012; 66 Suppl. 1: 71-7.
17. Lynch T.J. Choosing optimal antimicrobial therapies / T.J. Lynch // Med. Clin. North Am. 2012; 96(6): 1079-94.
18. Multicenter randomized controlled clinical study on levornidazole and sodium chloride injection in the treatment of pelvic anaerobic infections / L. Ma, Y.Z. Zhang, Y.L. Zheng et al. // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2010. Oct; 45(10): 754-6.
19. Nichitailo M.E. Application of ornigil in the perioperative prevention and therapy of infectious complications after abdominal surgery / M.E. Nichitailo, L.M. Bulik // Klin. Khir. – 2012 (4): 65-7.
20. Ornidazole for Prophylaxis of Postoperative Crohn's Disease Recurrence: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / P. Rutgeerts, G. Van Assche, S. Vermeire et al. // Gastroenterology. – 2005; 128: 856-861.
21. Ornidazole-induced autoimmune hepatitis / G. Ersoz, R. Vardar, U.S. Akarca et al. // Gastroenterol. – 2011; 22(5): 494-9.
22. Palmu A. Ornidazole and anaerobic bacteria: in vitro sensitivity and effects on wound infections after appendectomy / A. Palmu, O.V. Renkonen, U. Aromaa // J. Infect. Dis. – 1979; 139(5): 586-9.
23. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials / K.C. Lamp, C.D. Freeman, N.E. Klutman et al. // Clin. Pharmacokinet. – 1999; 36(5): 353-73.
24. Randomized, prospective and comparative clinical trial of piperacillin/tazobactam versus ceftriaxone plus ornidazole in the treatment of biliary tract infections / J.M. Sirvent, J.I. Rodriguez, I. Rodriguez et al. // Med. Clin. (Barc). – 2003; 121(20): 761-5.
25. Randomized Controlled Trials in Prevention of Post Surgical Recurrence in Crohn's Disease / C. Papi, F.F. Spurio, G. Margagnoni et al. // Rev. Recent Clin. Trials. – 2012; 7(4): 307-13.
26. Seifert H., Dalhoff A. German multicenter survey of the antibiotic susceptibility of *Bacteroides fragilis* group and *Prevotella* species isolated from intra-abdominal infections: results from the PRISMA study / H. Seifert, A. Dalhoff // J. Antimicrob. Chemother. 2012; 65 (11): 2405-10.
27. Systemic antimicrobial treatment of prosthesis related infections: a comparative study of ornidazole and minocycline. A microbiological evaluation and experimental protocol / E. Stellini, G. Saler, S. Grandesso et al. // Minerva Stomatol. – 2001; 50 (6): 219-28.
28. Treatment of intestinal *E. histolytica* and *G. lamblia* with metronidazole, tinidazole and ornidazole: a comparative study / S. Bassily, Z. Farid, N.A. el-Masry et al. // Trop. Med. Hyg. – 1987; 90 (1): 9-12.