М.В. Майоров, С.И. Жученко, Е.А. Жуперкова, КУОЗ «Харьковская городская поликлиника № 5»,
О.Л. Черняк, к. мед. н., кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Нитроимидазолы в гинекологии

М.В. Майоров

Exitus acta probat
(«Действие поверяется результатом»)

Велик и многообразен мир микроорганизмов. Значительное число его представителей способны вызывать инфекционно-воспалительные заболевания различных органов, в частности женских гениталий, относящихся к репродуктивной системе и, следовательно, имеющих непосредственное влияние на воспроизводство населения и продолжение человеческого рода.

Особенностью нормальной микрофлоры половых путей у женщин является многообразие видового состава (табл. 1), представленного строгими и факультативными анаэробными микроорганизмами и, значительно в меньшей степени, аэробными и микроаэрофильными (Е.Ф. Кира, 1995).

В настоящее время пересмотрены взгляды на вагинальные инфекции как на «безобидные», сугубо местные патологические процессы, протекающие изолированно и не приводящие к нарушению репродуктивной функции женщины. Получены достоверные доказательства того, что, например, при бактериальном вагинозе в 3-7 раз увеличивается риск развития послеабортного и послеродового эндометрита, а также воспалительных процессов придатков матки, в 3 раза чаще возникают осложнения после гинекологических операций, увеличивается риск развития такой акушерской патологии, как преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, хориоамнионит, самопроизвольный выкидыш. Состояние микроценоза влагалища может быть «диагностическим зеркалом», отражающим состояние верхнего отдела внутренних гениталий. В публикациях последних лет высказываются предположения о возможной роли инфекций половых путей в генезе гиперплазии эндометрия и неоплазий шейки матки.

Инфекционно-воспалительные заболевания урогенитальной сферы вызывает довольно большая группа бактерий и вирусов. Наряду с трихомонадами, гонококками, хламидиями, микоплазмами, часто обнаруживаются условно-патогенные строгие анаэробные микроорганизмы: бактероиды, пептококки, пептострептококки, фузобактерии, вейллонеллы, а также представители кишечной микрофлоры семейства *Enterobacteriaceae*. Подобные полимикробные процессы (так называемые «микст-инфекции») характеризуются тем, что этиологическим фактором является не один какой-либо отдельно взятый микроб, а их ассоциация с присущими только ей биологическими свойствами.

В связи с этим рациональное и эффективное лечение воспалительных заболеваний женских половых органов – довольно непростая задача. Достаточно обширен и разнообразен спектр применяемых антибактериальных средств. Среди них достойное место занимают нитроимидазолы (НИДЗ) – синтетические антимикробные препараты с высокой активностью в отношении многих анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций (Л.С. Страчунский и соавт., 2000).

НИДЗ оказывают избирательный бактерицидный эффект в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание.

Механизм их действия можно продемонстрировать на примере противотрихомонадного эффекта.

Продолжение на стр. 64.

Таблица 1. **Видовой состав нормальной микрофлоры влагалища**

Факультативные микроорганизмы	Анаэробные микроорганизмы
Грамположительные кокки *Staphylococcus epidermidis* *Staphylococcus aureus* * *Streptococcus* группы D α-гемолитический *Streptococcus* Другие виды стрептококков	Грамположительные кокки *Peptococcus spp.* * *Peptococcus anaerobius* *Peptococcus asaccharolyticus* *Peptococcus prevotii* * *Peptococcus variabilis* *Peptostreptococcus spp.* * *Peptostreptococcus anaerobius*
	Грамотрицательные кокки *Veillonella spp.* *Acidominococcus fermentas*
Грамположительные палочки *Lactobacillus spp.* * *Corinebacterium spp.*	Грамположительные палочки *Lactobacillus spp.* * *Bifidobacterium spp.* *Clostridium spp.* *Eubacterium spp.* *Propionibacterium spp.*
Грамотрицательные палочки *Echerichia coli* * *Klebsiella spp.* *Другие виды семейства Enterobacteriaceae*	Грамотрицательные палочки *Bacteroides melaninogenicus* * *Bacteroides vulgatus* * *Bacteroides spp.* *Fusobacterium nucleatum* * *Fusobacterium spp.* *(группа Sphaerophorus)* * *Leptotrichia spp.* *Campylobacter spp.* («анаэробные вибрионы»)

** Микроорганизмы, имеющие наибольшее клиническое значение.*

Таблица 2. **Препараты группы нитроимидазолов для системного лечения**

Препарат	Состав и формы выпуска	Схемы лечения	Побочные явления	Противопоказания
Метронидазол	Таблетки и капсулы по 0,2-0,25-0,4-0,5 г (200-250-400-500 мг)	а) однократно в дозе 2 г после еды; б) 2 г/сут в 2 приема; в) по 0,25-0,5 г 2 р/сут в течение 10 дней; г) по 0,5 г 4 р/сут в течение 5 дней; д) 1-й день – по 0,75 г 4 р/сут; 2-й день – по 0,5 г 4 р/сут; е) 1-й день – 1,5 г/сут в 3 приема; 2-й день – 1,25 г/сут в 3 приема; 3-й день – 1 г/сут в 2 приема; 4-й день – 0,75 г/сут в 3 приема; 5-й день – 0,5 г/сут в 2 приема; ж) 1-й день – по 0,5 г 2 р/день; 2-й день – по 0,25 г 3 р/день; далее 4 дня подряд по 0,25 г 2 р/день	Тошнота, металлический привкус во рту, анорексия, эпигастральные боли, рвота, диарея, головная боль, головокружение	Повышенная чувствительность к НИДЗ, лактация, беременность (особенно I триместр), тяжелые заболевания ЦНС и системы крови. Не сочетается с приемом алкоголя, непрямых антикоагулянтов
Метронидазол для внутривенного введения	Ампулы по 20 мл, флаконы по 100 мл 0,5% раствора (1 мл содержит 5 мг метронидазола)	Вводится внутривенно капельно (взрослым и детям старше 13 лет) без разведения, со скоростью 5 мл/мин или с 0,9% раствором хлорида натрия (5% раствором глюкозы) в разовой дозе 7,5 мг/кг, что примерно соответствует 100 мл препарата. Частота введения – каждые 8 ч		При тяжелых инфекциях, опасных для жизни, вышеуказанные противопоказания являются относительными
Тинидазол	Таблетки 0,15-0,3-0,5 г (150-300-500 мг)	а) 2 суток однократно во время еды (или 2 дня подряд); б) по 0,15-0,5 г 2 р/день в течение 5-7 дней; в) по 0,5 г 2 р/день 5 дней		
Орнидазол	Таблетки по 0,5 (500 мг)	а) по 1 таблетке (0,5 г) 2 р/сут после еды в течение 5-10 дней; б) 1-й день – по 0,5 г 3 р/сут; в последующие 6 дней – по 0,5 г 2 р/сут; в) первые 2 дня – по 0,5 г 3 р/сут; с 3-го по 14-й день включительно – по 0,5 г 3 р/сут; г) 1,5 г (1500 мг) однократно	Слабо выраженные сонливость, головная боль, тошнота. В отдельных случаях головокружение, тремор, нарушение координации, чувство усталости, извращение вкусовых ощущений. В отличие от других производных нитроимидазола, не является несовместимым с алкоголем	Необходима осторожность при назначении пациентам с эпилепсией, рассеянным склерозом и другими тяжелыми заболеваниями ЦНС. Назначать на ранних сроках беременности и при лактации допустимо только по абсолютным показаниям
Секнидазол	Таблетки по 1 г (1000 мг)	а) однократно 2 г перед едой; б) по 2 г 2 дня подряд; в) по 2 г 2 дня подряд, перерыв 3 дня, повторно 2 дня подряд	Легкая тошнота, металлический привкус во рту, гастралгия, гингивит, стоматит, крапивница	I триместр беременности, лактация, повышенная чувствительность к производным имидазола, заболевания крови в анамнезе. Несовместим с алкоголем
Ниморазол	Таблетки по 0,5 г (500 мг)	а) по 500 мг (0,5) 2 р/сут в течение 6 дней; б) по 1 г трехкратно с интервалом 12 ч; в) однократно 2 г (2000 мг); г) 2 г одномоментно на ночь, 2-й день – по 1 г 2 р/сут; в последующие 5 дней по 0,5 г (500 мг) 2 р/сут	Тошнота, изжога, кожная сыпь, головокружение, сонливость. Эти явления носят умеренный характер и, как правило, не требуют прекращения лечения	Беременность, активные неврологические заболевания, выраженные нарушения со стороны ЦНС. Не совместим с алкоголем
Тенонитразол	Капсулы по 0,25 г (250 мг)	По 1 капсуле 2 р/день во время еды в течение 4-8 дней. При хронических процессах применяются более длительные курсы и дозировка по 0,25 г 3 р/сут. Возможно применение в течение 4 дней и такой же повторный курс с перерывом 4 дня	Тошнота, тяжесть в области желудка, анорексия. Возможно желтоватое окрашивание склер, непереносимость контактных линз	Острая и хроническая печеночная недостаточность. Не совместим с алкоголем. Беременным не противопоказан, однако лучше назначать после 12 недель беременности
Орнидазол для инъекций	Флаконы по 100 мл 0,5% раствора	Вводится внутривенно капельно по 100 мл (500 мг) 2-3 р/сут, на курс 5-10 введений, с переходом на прием внутрь	См. орнидазол	См. орнидазол

М.В. Майоров, С.И. Жученко, Е.А. Жуперкова, КУОЗ «Харьковская городская поликлиника № 5»,
О.Л. Черняк, к. мед. н., кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии
Харьковской медицинской академии последипломного образования

Нитроимидазолы в гинекологии

Продолжение. Начало на стр. 63.

Для препаратов 5-нитроимидазолов характерно наличие нитрогруппы в 5-й позиции на имидазольном кольце. Так как электронный аффинитет нитрогруппы сильнее, чем у ферроредуксина – фермента анаэробного дыхания трихомонады, нитрогруппа имидазольного кольца лекарственного препарата перехватывает 4-6 электронов из ферроредуксиновой системы «паразита» (И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, 2004). Вследствие этого угнетается анаэробное дыхание: электроны «не доходят» до конца дыхательной цепи, в организме трихомонады окисление продуктов метаболизма приостанавливается, и она «задыхается», так как нарушаются окислительно-восстановительные процессы в клетке (Б.В. Клименко, 1987).

Препараты группы 5-НИДЗ проникают в трихомонаду путем как пассивного, так и активного транспорта, избирательно накапливаясь в клетке. Промежуточные продукты биологической редукции нитрогруппы также имеют трихомонацидный эффект, выраженный не у всех препаратов этой группы (наиболее выражен данный эффект у ниморазола (наксоджин) и орнидазола). Это объясняется необратимым торможением синтеза ДНК.

Однако не только «супротив трихомонады единой» сильны НИДЗ, посему и применяются весьма широко в медицинской практике. Они показаны при анаэробных и смешанных аэробно-анаэробных инфекциях самой различной локализации: нижних дыхательных путей (аспирационная пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого), центральной нервной системы (менингит, абсцесс мозга), интраабдоминальных (включая инфекции малого таза), инфекциях полости рта, псевдомембранозном колите, для периоперационной профилактики при интраабдоминальных и гинекологических операциях, протозойных инфекциях (трихомониаз, лямблиоз, балантидиаз, амебная дизентерия и внекишечный амебиаз: амебный гепатит, абсцесс печени, абсцесс мозга, для эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни (в сочетании с другими препаратами) и др.

Первым «вышедшим в свет» препаратом группы имидазолов был появившийся в 1959 г. (C. Casar, L. Julou) гидрокси-2-этил-1-метил-2-нитро-5-имидазол, получивший название флагил или метронидазол. В дальнейшем были синтезированы аналогичные препараты: клион, трихопол, метрогил и другие, получившие признание врачей и пациенток и прочно завоевавшие фармацевтический рынок.

С целью повышения эффективности лечения и уменьшения побочных явлений в последние годы были созданы новые производные НИДЗ: орнидазол, содержащий хлорметиловую группу, тинидазол, включающий этиловую группу, секнидазол, содержащий диметиловую группу, и др.

Метронидазол и его аналоги весьма активны при пероральном приеме: хорошо всасываются и быстро попадают в кровяное русло. Так, после приема дозы в 200 мг концентрация препарата в сыворотке крови достигает максимума (5 мг/л) через 1-2 ч и падает до 1 мг/л через 24 ч [1]. Метронидазол проникает в органы и ткани, проходит через плаценту и гематоэнцефалический барьер, накапливается в печени, выводится с мочой в неизмененном виде и лишь частично – в виде метаболитов, нередко окрашивающих мочу в красно-коричневый цвет. Действующее вещество достигает очага возбудителя, не вредит палочке Додерлейна и неактивно по отношению к *Candida albicans.*

Одной из особенностей метронидазола является его способность вызывать сенсибилизацию к спиртам, что ранее иногда использовали в различных схемах лечения хронического алкоголизма. Употребление даже небольших доз алкоголя, содержащего этиловый спирт, на фоне приема некоторых производных НИДЗ вызывает накопление в крови ацетальдегида и, как следствие, – выраженную негативную реакцию у больного по типу «тетурамовой» или «антабус-алкогольной»: покраснение кожи, ощущение жара, затруднение дыхания, рвоту, озноб, сердцебиение, чувство страха и т. д.

НИДЗ хорошо сочетаются с антибактериальными средствами других групп, значительно расширяя спектр их антимикробного действия. Наряду с современными данными о значительном снижении эффективности «старых» имидазолов (метронидазол) вследствие высокой резистентности к ним современной микрофлоры, некоторые авторы (В.П. Федотов и соавт., 2004) достаточно убедительно доказывают высокую результативность лечения метронидазолом.

Argumenta non numeranda, sed ponderanda sunt
(лат. «Доказательства определяются не количеством, а весомостью»)

НИДЗ несовместимы с антитромботическими средствами (антагонистами витамина К), препаратами лития, миорелаксантами с периферическим механизмом действия, циметидином: наблюдается взаимное усиление токсичности, фенитоином и фенобарбиталом – снижается действие за счет активации микросомальной системы печени и ускорения метаболизма и элиминации (Л.В. Деримедведь и др., 2002).

Выраженность диспептических явлений, которые отмечаются во время лечения производными НИДЗ, может быть значительно уменьшена при их приеме после еды, а также при одновременном назначении так называемых гепатопротекторов (карсил, ливолин-форте, глутаргин, хофитол, экстракт артишока и др.) и различных желчегонных средств (табл. 2).

Различные фармацевтические фирмы выпускают комбинированные препараты, содержащие в одной таблетке НИДЗ (тинидазол или орнидазол) и фторхинолон (норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, гатифлоксацин). Сочетанное применение этих синергидных средств значительно расширяет спектр антимикробной активности и способствует оптимальному лечебному комплайенсу.

Наряду с системным, препараты НИДЗ в виде суппозиториев, вагинальных таблеток и гелей оказывают выраженное местное антибактериальное действие, в связи с чем широко применяются в гинекологической практике, особенно для лечения урогенитального трихомониаза и бактериального вагиноза (табл. 3).

Generalia praecedunt, specialia sequuntur
(лат. «Общее предшествует, конкретное следует»)

Высокоактивные НИДЗ, успешно применяемые на протяжении многих лет, значительно расширяют возможности антибактериальной терапии при многочисленных инфекциях урогенитального тракта.

Acta probant se ipsa
(лат. «Дела говорят сами за себя»)

Таблица 3. **Препараты группы нитроимидазолов для местного лечения**

Препарат	Состав и формы выпуска	Схемы лечения	Побочные явления	Противопоказания
Метронидазол	Метронидазол, вагинальные суппозитории по 0,25-0,5 (250-500 мг)	По 1 свече во влагалище на ночь в течение 10 дней	Анорексия, сухость и неприятный привкус во рту, тошнота, рвота, диарея, кожный зуд, головная боль, крапивница	I и II триместр беременности, лактация, нарушения кроветворения, заболевания печени, органические заболевания ЦНС, эпилепсия, повышенная чувствительность к производным имидазола. Не совместим с алкоголем
Комбинированные препараты для местного применения	Комбинированные препараты в одной вагинальной таблетке (суппозитории) содержат следующие ингредиенты в различных сочетаниях и дозировках: 100-750 мг метронидазола, 200 мг тернидазола, 500 мг орнидазола, 100 мг хлорхинальдола, 100-200 мг миконазола нитрата, 80 мг хлорамфеникола, 100 мг неомицина, 100 000 ЕД нистатина, 0,5 мг дексаметазона или 3 мг преднизолона	На ночь во влагалище по 1 вагинальной таблетке в течение 7-14 дней. После введения рекомендуется полежать 10-15 мин. Лечение не прерывают во время менструации. При необходимости повторяют курс. Некоторые препараты содержат в комплекте специальные аппликаторы для вагинального введения	Легкое жжение, зуд, раздражение слизистой оболочки, очень редко крапивница, тошнота, горечь во рту, понос, головная боль, головокружение	Индивидуальная непереносимость отдельных компонентов, беременность, лактация, тяжелые заболевания печени и ЦНС, эпилепсия, нарушения кроветворения. Следует избегать приема алкоголя. Некоторые фирмы-производители в связи с низкой абсорбцией и минимальной концентрацией применяемых препаратов в системном кровотоке разрешают использование их при беременности и лактации
Метронидазол вагинальный гель 1%	Вагинальный гель в тубах по 30 мл, содержащий 10 мг метронидазола в 1 мл, со специальным аппликатором	По 1 полному аппликатору (5 мл) 2 р/сут (утром и вечером). Курс лечения – 5 дней. Избегать половых контактов!	Легкое жжение, зуд, раздражение, кожные высыпания, учащение мочеиспускания, металлический привкус во рту, тошнота, снижение аппетита, запоры или поносы, головокружение, головная боль, лейкопения или лейкоцитоз	Следует избегать приема алкоголя

Литература

1. Бабюк И.А., Савенко Ю.П., Федотов В.П., Айзятулов Р.Ф., Цветков Д.П. Лечение и профилактика трихомоноза. – Донецк, 2002.
2. Бочкарев Е.Г., Сергеев Ю.В., Копылов В.М., Рюмин Д.В. Актуальные вопросы диагностики урогенитального трихомониаза // Вісник асоціації акушерів та гінекологів України. – 2003. – № 1 (21). – С. 14-23.
3. Башмакова М.А., Савичева А.М. Лабораторная диагностика генитальных инфекций (клиническая лекция) // Проблемы репродукции. – 2000. – Т. 6. – № 1. – С. 20-24.
4. Бутов Ю.С., Горина Е.Ю. Эффективность секнидазола при лечении трихомониаза // ИППП. – 2001. – № 4. – С. 31-33.
5. Дунаева Г.И. Лечение трихомониаза повышенными дозами трихопола // Журнал дерматологии и венерологии. – 1998. – № 1. – С. 78.
6. Дюдюн А.Д., Полион Н.Н., Бочурин В.И., Кобзев В.Ф., Довбыш М.А., Дюдюн С.А. Эффективность лечения урогенитального трихомониаза мератином // Клиническая антибиотикотерапия. – 2003. – № 6. – С. 18-19.
7. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, Санкт-Петербург, 1995.
8. Кисина В.И. Урогенитальный трихомониаз: проблемы и пути их решения // ИППП. – 2001. – № 6. – С. 14-17.
9. Кубанова А.А., Аковбян В.А. Эффективность секнидазола при лечении урогенитального трихомониаза // Акушерство и гинекология (г. Москва). – 2001. – № 5. – С. 47.
10. Майоров М.В. Нитроимидазолы в акушерско-гинекологической практике // Провизор. – 2005. – № 15. – С. 27-30.
11. Майоров М.В. Антибактериальная терапия при беременности и лактации // Провизор. – 2004. – № 1 (январь). – С. 16-18.
12. Майоров М.В. Урогенитальный трихомониаз: новое и ...«хорошо не забытое старое» // Провизор. – 2003. – № 1 (январь). – С. 29-33.
13. Майоров М.В. Бактериальный вагиноз: «что в имени тебе моем?» // Провизор. – 2002. – № 18. – С. 39-41.
14. Самохин В.Л. Морфология *Trichomonas vaginalis* и современные противотрихомонадные средства // ИППП. – 2002. – № 5. – С. 15-18.
15. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. – Москва, 2000.
16. Федотов В.П., Ющишин М.І., Захаров В.К., Горбунцов В.В., Мамон А.А. Досвід лікування трихополом хворих на трихомоніаз // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2004. – № 1-2 (7). – С. 156-158.
17. Fransis J. Bowden, Geoffrey P. Garnett. Trichomonas vaginalis epidemiology: parameterising and analyzing a model of treatment inventions // Sex. Transm. Infect., 2000; 76: 248-256.
18. Bowden F.J., Garnett G.P. Why is Trichomonad vaginalis ignored? // Sex. Transm. Infect., 1999, 75: 372.
19. Rabe L.K., Hiller S.L. Magee Womens Research Inst. and Univ. Pittsburg, Pittsburg, PH, USA. Int. J. STD & AIDS, 2001; 12 suppl. 2: 128.
20. Richard L., Sweet M.D. Bacterial Vaginosis: Not a Non-Specific Disease 2001-2004, Baylor College of Medicine.