

Секнидокс в амбулаторной практике лечения урогенитальных инфекций



Е.Н. Носенко

В микробиоме влагалища женщины репродуктивного возраста выявлено 282 фило типа микроорганизмов (J. Ravel et al., 2011). Филотипы индигенной флоры (постоянно присутствующей в организме человека) неидентичны у разных индивидуумов и представителей различных этнических групп. Микробиота влагалища сохраняет стабильность в условиях разнородных химических и корпускулярных потоков, пронизывающих муцин вдоль и поперек (при половой жизни, использовании интравгинальных средств, беременности и т.д.). Такая организация обеспечивает ее физиологическую и функциональную стабильность, колонизационную резистентность и, следовательно, является залогом конкурентного выживания в экологической нише.

Количественный состав микроорганизмов в микробиоценозе влагалища в норме динамично изменяется в течение менструального цикла (S. Srinivasan et al., 2010).

Избыточное размножение облигатных вагинальных анаэробов ассоциировано с бактериальным вагинозом (БВ).

БВ (по определению CDC, 2015) – это полимикробный клинический синдром, который развивается в результате замены нормальных, продуцирующих перекись водорода, *Lactobacillus spp.* во влагалище на анаэробные бактерии, например, *Prevotella spp.* и *Mobiluncus spp.*, *G. vaginalis*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma* и многочисленные труднокультивируемые или некультивируемые анаэробы. Наиболее распространенным маркерным микроорганизмом БВ является *G. vaginalis*. Это не только самый распространенный, но и самый патогенный из всех ассоциированных с БВ микроорганизмов ввиду возможности образования биопленок, способности к адгезии, продукции цитотоксинов (в том числе вагинолизина), угнетающих лейкоциты. Развитие БВ не сопровождается увеличением количества лейкоцитов во влагалищной среде.

Начиная с 1960-х гг. и по сегодняшний день для лечения анаэробной инфекции наиболее часто применяют препараты группы 5-нитроимидазолов – синтетических низкомолекулярных соединений, содержащих нитрогруппу (NO₂) в положении 5-го имидазольного цикла.

Имидазолы проявляют активность в отношении *Bacteroides fragilis*,

Prevotella melaninogenica, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Clostridium difficile*, *Eubacterium spp.*, *G. vaginalis*, *Helicobacter pylori*. Кроме того, имидазолы оказывают действие на простейших (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*, *Leishmania*). Действующее вещество имидазолов достигает очага возбудителя, не вредит палочке Додерлейна и неактивно по отношению к *Candida albicans*.

Подробное изучение биологических и антимикробных свойств 5-нитроимидазолов установило их высокую активность в отношении облигатных анаэробов.

Наибольшее значение имеет их активность в отношении бактериоидов, в первую очередь, в отношении *Bacteroides fragilis*, и различных представителей *Clostridium spp.*

Вместе с тем высокая биодоступность и оптимальное распределение в организме позволяют успешно применять 5-нитроимидазолы перорально с целью системного действия.

Нитроимидазолы проявляют свое действие только после трансформации в клетках бактерий или простейших. Нитроредуктазы катализируют процесс взаимодействия в микробной клетке белков группы ферридоксина с нитросоединениями. В результате действия нитроредуктаз в клетке образуются активные метаболиты 5-нитроимидазолов, которые оказывают бактерицидное действие и влияют на цистные формы микроорганизмов. Мишенью этих метаболитов являются ДНК и РНК клеток и клеточные белки. Активные восстановленные

формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке. Этот процесс одновременно сопровождается образованием свободных радикалов, которые также оказывают повреждающее действие на ДНК. Аналогичное действие оказывает и препарат последнего поколения 5-нитроимидазолов – секнидазол (рис. 1).

Компания World Medicine (Великобритания) представила на рынок Украины препарат секнидазола – Секнидокс, который отличается от других 5-нитроимидазолов тем, что: Секнидокс – противопротозойный препарат с антибактериальным и бактерицидным действием; одна таблетка препарата содержит 1 г секнидазола; таблетки покрыты оболочкой. **Секнидазол – первый из нитроимидазолов, обеспечивающий 3-дневную активность после однократного приема.**

Обладая более длительным периодом полураспада, Секнидокс демонстрирует клиническую эффективность и повышает приверженность пациента к терапии ввиду короткого курса лечения.

Секнидокс проявляет активность в отношении анаэробных бактерий и простейших (рис. 2).

Секнидокс быстро всасывается после перорального приема. Его биодоступность составляет 80%. Метаболизируется препарат в печени. Максимальный уровень в плазме достигается после 3 ч (t max) после перорального приема 2 г препарата Секнидокс. Период полувыведения из плазмы составляет 20-25 ч. Большая часть препарата выводится

с мочой (50% примененной дозы выводится в течение 120 ч). Выделяется с грудным молоком, проникает через плацентарный барьер.

Фармакокинетика Секнидокса демонстрирует самый длительный период полураспада из всех 5-нитроимидазолов, обеспечивая 72-часовую терапевтическую концентрацию в крови после однократного приема 2 г препарата.

Благодаря ограниченному и однократному приему не развивается резистентность к препарату Секнидокс по сравнению с избыточным приемом других 5-нитроимидазолов.

Не рекомендуется одновременный прием секнидазола с дисульфирамом в связи с риском развития состояний потери ориентации и параноидальных реакций. Применение секнидазола вместе с варфарином требует тщательного наблюдения, так как он усиливает действие оральных антикоагулянтов и может спровоцировать кровотечение.

Эффективность секнидазола в дозе 2 г однократно равна эффективности метронидазола при режиме дозирования 500 мг в течение 7 дней.

J.M. Bohbot и соавт. (2010) провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором сравнили эффективность секнидазола (2 г, однократно) с эффективностью метронидазола (500 мг 2 р/день, курс – 7 дней). В общей сложности были рандомизированы 577 пациентов. Результаты продемонстрировали,

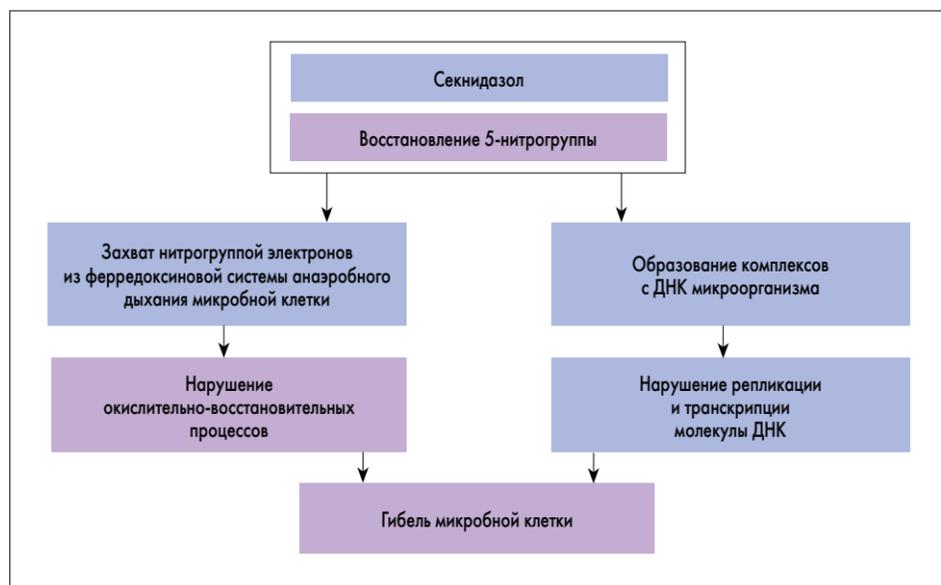


Рис. 1. Механизм действия секнидазола

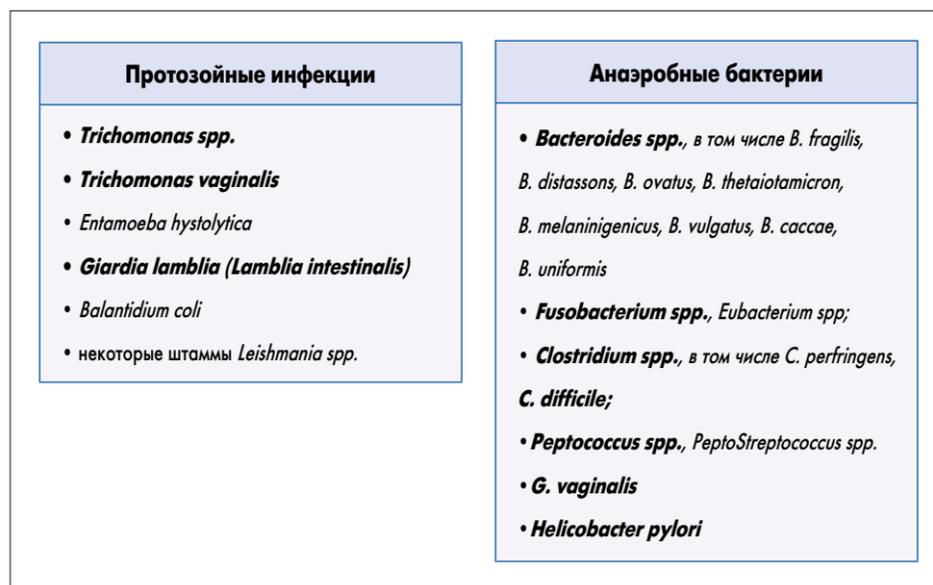


Рис. 2. Спектр активности Секнидокса

что однократная доза секнидазола по меньшей мере столь же эффективна, как и прием нескольких доз метронидазола (60,1 vs 59,5%). Профили безопасности были сопоставимы в обеих группах. Авторы сделали вывод о том, что применение секнидазола в дозе 2 г однократно является эффективной и удобной терапевтической альтернативой, которую клиницисты должны учитывать в обычной практике.

Высокая комплаентность однократного приема наряду с хорошей переносимостью и эффективностью делает секнидазол препаратом выбора в классе нитроимидазолов для терапии БВ и инфекций, вызванных простейшими.

J.C. Gilliland and L.R. Wiseman (1996) провели обзор литературы по антимикробной активности, фармакокинетическим свойствам и терапевтическому использованию секнидазола при лечении протозойных инфекций и БВ. Авторы отмечают, что после введения единственной дозы секнидазола эрадикация возбудителя была достигнута у 92-100% пациентов с урогенитальным трихомонозом. Пациенты с БВ реагируют на однократный прием секнидазола тинидазола или 7-дневный курс терапии метронидазолом. Клиническое улучшение и/или микробиологическое излечение было достигнуто у 59-96% пациентов. В рассмотренных клинических исследованиях указывается хорошая переносимость секнидазола. Большинство побочных эффектов отмечались со стороны желудочно-кишечного тракта и не требовали вмешательства в лечение или отмены терапии. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что секнидазол столь же эффективен, как и другие препараты 5-нитроимидазола, при лечении БВ и протозойных инфекций. Удобство и простота применения, связанные с однократной терапией, в сочетании с хорошим профилем переносимости делают секнидазол оптимальной альтернативой схемам терапии другими препаратами этого класса с множественным дозированием.

Даже однократный прием секнидазола (1 г) характеризуется высокими показателями эффективности при лечении БВ, вызванного *G. vaginalis*.

С целью определить, можно ли вылечить БВ с помощью однократной пероральной дозы секнидазола 1 г, J.T. Núñez и G. Gómez (2005) провели исследование с участием 80 женщин в амбулаторной гинекологической клинике больницы Мануэля Норьегги, г. Маракайбо, Венесуэла. Диагноз был основан на критериях Амсея. Участницы были рандомизированы в 2 группы. Пациентки 1-й группы (n=44) получили пероральную дозу секнидазола 1 г однократно, второй группы (n=32) – пероральную дозу секнидазола 2 г однократно. Клиническое излечение определяли как отсутствие характерных клинических симптомов (неприятный запах и обильные влагалищные выделения) и по меньшей мере

двух из следующих: вагинальный pH <4,5, отсутствие запаха рыбы при добавлении КОН и отсутствие *G. vaginalis* или ключевых клеток при экспертизе влажных биоптатов.

Клиническое излечение наблюдалось у 95,5% женщин, получивших пероральную дозу секнидазола 1 г, и у 97,4% женщин, получивших пероральную дозу 2 г. Не установлено существенной разницы между группами в клиническом разрешении БВ. После лечения результат бактериоскопии у 94,7% женщин показал отсутствие *G. vaginalis*. В 1-й группе 41 женщина (93,2%), а во 2-й группе 31 женщина (96,9%), по данным микроскопии влагалищных мазков, имели подтвержденную бактериологическую эффективность препарата. Мазок по Папаниколау выявил *G. vaginalis* у 3 женщин в 1-й группе и у 1 женщины во 2-й группе (p=0,47). 27 женщин (35,5%) сообщили о слабых побочных эффектах. Больше количество побочных эффектов зарегистрировано у пациенток 1-й группы (n=16), чем 2-й (n=11), но эта разница не была статистически значимой. Таким образом, результаты проведенного клинического исследования показали, что однократная пероральная доза секнидазола 1 г эффективна для лечения БВ, ассоциированного с *G. vaginalis*.

В США М.А.В. Petrina и соавт. (2017) провели исследование восприимчивости вагиноз-ассоциированных бактерий к секнидазолу по сравнению с метронидазолом, тинидазолом и клиндамицином. В общей сложности 605 уникальных бактерий, ассоциированных с БВ, и 108 изолятов лактобацилл, выделенных из влагалища, у женщин в течение 2009-2015 гг., были протестированы на антимикробную восприимчивость для определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК). МИК90 (мкг/мл) для секнидазола была схожа с таковой для метронидазола и тинидазола в случае дифференцирования *Anaerococcus tetradius* (секнидазол: МИК90 2; метронидазол: МИК90 2; тинидазол: МИК90 4), *Atopobium vaginae* (32; >128; 128), видов *Bacteroides* (2; 2; 2), *Fingoldia magna* (2; 2; 4), *G. vaginalis* (128; 64; 32), *Mageibacillus indolicus* (2; 2; 2), *Megasphaera*-подобных бактерий (0,5; 0,25; 0,5), *Mobiluncus curtisii* (128; >128; >128) и *Mobiluncus mulieris* (>128; >128; >128), *Peptoniphilus lacrimalis* (4; 4; 4) и *Peptoniphilus harei* (2; 2; 4), виды Porphyromonas (0,25; 0,5; 0,25), *Prevotella bivia* (8; 8; 8), *Prevotella amnii* (2; 1; 2) и *Prevotella timonensis* (2; 2; 2). В этой оценке 14 (40%) из 35 *P. bivia*, 5 (14%) из 35 *P. amnii* и 21 (58%) из 36 штаммов *P. timonensis* были устойчивы к клиндамицину с величинами МИК >128 мкг/мл. Активность секнидазола, как и метронидазола, превосходила таковую клиндамицина в отношении *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptoniphilus spp.*, *Anaerococcus tetradius* и *Fingoldia magna*. Клиндамицин имел большую активность против *Atopobium vaginae*, *G. vaginalis* и *Mobiluncus spp.* по сравнению с нитроимидазолами. Все 27 *Lactobacillus crispatus*, 26 (96%) из 27 *L. jensenii*, 5 (19%) из 27 *L. gasseri*

и 18 (67%) изолятов 27 *L. iners* были восприимчивы к клиндамицину (МИК ≤2), тогда как величины МИК90 для всех тестируемых лактобацилл составляли >128 мкг/мл для секнидазола, метронидазола и тинидазола.

Авторы пришли к выводу о том, что секнидазол обладает аналогичной активностью *in vitro* против ряда микроорганизмов, ассоциированных с БВ, по сравнению с метронидазолом или тинидазолом. Кроме того, секнидазол сохраняет лактобациллы, что характерно для препаратов, используемых в лечении БВ. При неосложненных формах воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), вызванных смешанной аэробно-анаэробной инфекцией в сочетании с *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* + *parvum*, *Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, эффективно применение комбинации препаратов левофлоксацина и секнидазола.

Нами проведено изучение клинической эффективности и переносимости перорального приема комбинации препаратов Левоксимед и Секнидокс при неосложненных формах ВЗОМТ (Е.Н. Носенко, 2016). В исследование были включены 30 пациенток репродуктивного возраста с неосложненными формами ВЗОМТ. Терапию ВЗОМТ проводили препаратами Левоксимед в форме таблеток в дозе 500 мг (1 таблетка) в сутки в течение 14 дней и Секнидокс – в однократной дозе 2 г (2 таблетки). Оценивали клинические показатели, эрадикацию возбудителей, переносимость препаратов

и их безопасность. Проведенное лечение привело к элиминации болевого синдрома у 96,67% пациенток; дизурических явлений – у 46,67%; патологических выделений из половых путей – у 86,67%; субфебрильной температуры – у 36,67%. После проведенного лечения была отмечена полная эрадикация облигатных патогенов и элиминация условно-патогенных микроорганизмов в диагностически значимых количествах.

Переносимость комбинации препаратов Левоксимед и Секнидокс была признана отличной у 76,67%, хорошей – у 16,67%, удовлетворительной – у 6,67% пациенток. Таким образом, исходя из результатов проведенного исследования, был сделан вывод о высокой клинической эффективности, широком спектре антимикробной активности препаратов, проявляющих синергизм действия, отличной переносимости и безопасности, что позволяет рекомендовать комбинацию препаратов Левоксимед + Секнидокс для эмпирической терапии неосложненных форм ВЗОМТ в амбулаторных условиях.

Выводы

В амбулаторной практике лечения урогенитальных инфекций Секнидокс является препаратом выбора для терапии БВ, специфического трихомонадного вульвовагинита и неосложненных форм ВЗОМТ. Его рекомендуется применять как в качестве монотерапии, так и в комплексе с левофлоксацином.

secnidazole
Секнідокс

Одноразовый
приём

Останнє
покоління
5-NIMЗ¹



Навіть низькі дози секнідазолу – 1 г одноразово, ефективні при лікуванні бактеріальних вагінозів спричинених *G. vaginalis*.⁴

Секнидазол має виражену активність щодо *Atopobium vaginae*, яка є маркером бактеріального вагінозу.⁵



Секнидазол – забезпечує 3-денну активність

після одноразового прийому.²

Має тривалий період напіврозпаду, демонструє

ефективне лікування та зручний комплаєнс.³



¹ Дюдюн А.Д., Попіон Н.М., Горбунцов В.В. Комплексне лікування хворих на трихомоноз із застосуванням сучасного антипротозойного препарату Секнідазолу. ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» // Дерматологія. Косметологія. Сексологія. – 2012. – № 3. – С. 10-12. ² Інструкція для медичного застосування препарату Секнідокс. ³ Бойко Г.Б. Бактеріальний вагіноз: сучасний погляд на проблему. // Український медичний часопис. – 2012. – № 9(1). – С. 10-12. ⁴ Núñez J.T., Gómez G. Low-dose secnidazole in the treatment of bacterial vaginosis. // Int J Gynaecol Obstet. – 2005 Mar; 88(3):281-5. ⁵ De Backer E, Dubreuil L, Brauman M, Acar J, Vanechoutte M. In vitro activity of secnidazole against *Atopobium vaginae*, an anaerobic pathogen involved in bacterial vaginosis. // Clin Microbiol Infect. – 2010 May; 16(5):470-2. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02852.x.

Секнідокс. Склад: діюча речовина: secnidazole; 1 таблетка містить секнідазолу 1,0 г. **Фармакотерапевтична група.** Протипротозойні засоби. Похідні нитроімідазолу. Код АТС: P01A B07. **Показання.** Трихомонадні уретрити та вагітис (спричинені *Trichomonas vaginalis*); бактеріальний вагіноз; амебоз кишечника (спричинений *Eptatitoba histolytica*); амебоз печінки (спричинений *Giardia lamblia*). **Протипоказання.** Печінкова недостатність до секнідазолу та інших похідних імідазолу; органічні захворювання ЦНС; вагітність і період годування груддю. **Побічні реакції.** Секнідокс легко переноситься, але можлива поява побічних ефектів: з боку травної системи: порушення травлення, нудота, біль у ділянці шлунка, «металевий» присмак у роті, гостіт, стоматит. Менш розповсюджені: з боку системи кровообігу: помірний оборотна лейкопенія. Алергічні реакції: кропив'янка. **Категорія реакції.** За рецептом. **Виробник.** «ЛАБОРАТОРИ БІЛІН-КРЕАТІ», Франція. **Заявник.** «ЮРПД МЕДИЦИНА», Велика Британія. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України №919 від 01.09.2016 р. Реєстраційне посвідчення НР/А/11744/01/01.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: (044) 495 25 30 • e-mail: info@worldmedicine.ua

www.worldmedicine.ua