

В.И. Удовиченко

Московское представительство компании «Си Эс Си» АТД, Россия

Клинико-фармакологическое обоснование применения нифуратела для лечения трихомониаза, ассоцииированного с бактериальной и грибковой инфекцией (обзор опубликованных результатов зарубежных клинических исследований)*

Проблема трихомониаза продолжает оставаться актуальной, несмотря на многочисленные терапевтические подходы. Неадекватное лечение приводит к хронизации процесса, формируя устойчивость возбудителей к лекарственным препаратам. В обзоре представлены результаты исследований, убедительно доказывающие преимущество нифуратела — антимикробного препарата с широким спектром действия (бактерии, грибки, простейшие) над производными нитроимидазола (метронидазол, тинидазол) в лечении трихомониаза, ассоцииированного с бактериальной и грибковой инфекцией.

Ключевые слова

Трихомониаз, лечение, нифурател, «Макмирор® Комплекс».

Эпидемиологические исследования последних десятилетий показали, что вагиниты, вызванные *Trichomonas vaginalis*, в большинстве случаев бывают ассоциированы со смешанной бактериальной и грибковой инфекцией, что зачастую является причиной неудач в лечении. Кроме того, лабораторные результаты на практике не всегда могут служить достаточным основанием для принятия верного решения о выборе метода терапии. Таким образом, было сформировано современное представление о том, что по-настоящему эффективное лечение вагинитов возможно только препаратом, обладающим одновременно трихомонацидным, бактерицидным и противогрибковым действием.

С учетом принципов рациональной фармакотерапии нифурател обладает очевидным преимуществом перед метронидазолом — первым системным трихомонацидным средством и традиционным препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных исключительно простейшими.

Значение нифуратела в современной гинекологической практике возрастает еще больше благодаря его выраженным противогрибковым свойствам, поскольку распространенность кандидозного вагинита, ассоцииированного с трихомонадами, среди взрослых женщин постоянно увеличивается. Многие исследователи отмечали, что после применения нифуратела у этих пациентов не наблюдалось ни одного случая кандидоза.

Нифурател высоко активен в отношении широкого спектра бактерий, грибков и *Trichomonas vaginalis*. Подавление *Trichomonas vaginalis* достигается при концентрации нифуратела 1 мкг/мл, что эквивалентно концентрации метронидазола в таких же экспериментальных условиях.

Особенно выражено противогрибковое действие нифуратела в комплексном препарате «Макмирор® Комплекс», в состав которого, помимо нифуратела, входит нистатин. Между нифурателом и нистатином существует взаимодействие, в результате которого противогрибковое действие нифуратела на порядок усиливается за счет синергизма по аддитивному и кумулятивному типам.

* Статья надрукована в бюллетені «Актуальні питання акушерства і гінекології» Российской ассоциации акушеров-гинекологов (РААГ).— № 2.— С. 11—16.

В дополнение к антитрихомонадной, антибактериальной и противогрибковой активности нифурател обладает также антихламидийным действием и активностью в отношении *Ureaplasma urealyticum*, что существенно повышает терапевтический интерес к этому препарату.

В ходе многочисленных исследований была продемонстрирована высокая активность нифуратела и в отношении *Gardnerella vaginalis* – одного из этиологических агентов, ответственных за развитие бактериального вагиноза. При этом подавляющее действие нифуратела было выше, чем у метронидазола (табл. 1). Кроме того, нифурател оказывает подавляющее воздействие на анаэробные микроорганизмы (*Bacteroides fragilis* и *Clostridium perfringens*). По отношению к анаэробам антибактериальное действие нифуратела более выражено для грамположительных, чем для грамотрицательных бактерий [6].

Нифурател обладает хорошими фармакокинетическими показателями. Препарат быстро всасывается. Так, при однократном приеме внутрь дозы 200 мг пик сывороточной концентрации (9,48 мг/л) достигается через 2 ч и столь же быстро выводится из организма (период полураспада равен 2 ч 45 мин). Нифурател выводится через почки (непосредственно или в качестве метаболитов), таким образом поддерживается эффективная терапевтическая концентрация препарата в сыворотке и моче, что позволяет препарату достигать места локализации *Trichomonas vaginalis* в организме с наибольшей эффективностью.

Нифурател обладает высокой биодоступностью (более 95 %). После внутривагинального применения суппозитория 250 мг только у 2 из 12 женщин-добровольцев наблюдались плазменные профили, позволяющие рассчитать фармакокинетические параметры, что подтверждает слабое всасывание этого препарата во влагалище.

В последние годы появляется все больше сообщений о неэффективности не только метронидазола, но и других производных нитроимидазола при трихомонадной инфекции. Считается, что неэффективность терапии мочеполового трихомоноза как у женщин, так и у мужчин обусловлена несколькими причинами, и одной из основных является устойчивость трихомонад к метронидазолу, которая выработалась в результате длительного применения препарата для лечения трихомониаза [1]. Так, еще в 1989 году ученые Американского центра по контролю над заболеваемостью (CDC, USA) показали, что более 5 % всех выделенных штаммов *Trichomonas vaginalis* обладают устойчивостью к метронидазолу. По некоторым данным российских исследо-

Таблица 1. Сравнительная антибактериальная активность метронидазола и нифуратела

Микроорганизмы	Метронидазол	Нифурател
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> To 4	> 200	5
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> To 7	> 200	10
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> C 40	> 200	10
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> C 12	> 200	10
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> C 74	> 200	2,5
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	> 200	20
<i>Bacillus subtilis</i>	> 200	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 200	> 200
<i>Salmonella typhi</i> C 901	> 200	5
<i>Salmonella paratyphi</i> B	> 200	10
<i>Proteus vulgaris</i>	> 200	50
<i>Proteus mirabilis</i>	> 200	> 200
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	> 200	50
<i>Shigella sonnei</i>	> 200	5
<i>Escherichia coli</i> To 110	> 200	5
<i>Escherichia coli</i> Coll. Ist. 1	> 200	10
<i>Escherichia coli</i> Coll. Ist. 2	> 200	5
<i>Escherichia coli</i> Coll. Ist. 3	> 200	5
<i>Gardnerella vaginalis</i>	7,8	1,9

вателей, в России этот процент еще выше. С каждым годом количество устойчивых штаммов неуклонно растет. Ситуация осложняется еще и тем обстоятельством, что все противопротозойные средства, являющиеся производными нитроимидазола, обладают сходными механизмами антимикробной активности и, следовательно, отдельные штаммы трихомонад способны к развитию перекрестной устойчивости не только к метронидазолу, но и ко всем другим препаратам данной группы.

Частично неудачи в лечении могут быть отнесены и на счет недостаточного всасывания

Таблица 2. Обобщенные результаты сравнительных клинических испытаний нифуратела с метронидазолом и тинидазолом

Испытание	Тип инфекции	Препарат	Кол-во пациенток (абс.)	Показатели эффективности терапии (%)	Кол-во побочных эффектов (абс.)
Heiss H. [11]	Группа С <i>Trichomonas v.</i> + + грибковая инфекция	нифурател	n = 13	100 %	
		метронидазол	n = 13	46 %	
	Группа В <i>Trichomonas v.</i> + + бактериальные инфекции	нифурател	n = 24	88 %	(при общем количестве испытуемых = 178) нифурател = 1 метронидазол = 5
		метронидазол	n = 24	67 %	
Block E. [12]	Группа А <i>Trichomonas v.</i>	нифурател	n = 52	87 %	
		метронидазол	n = 52	69 %	
		нифурател	n = 44	80 %	n = 0
Arnold M. [13]	<i>Trichomonas v.</i>	метронидазол	n = 47	79 %	n = 3
		нифурател	n = 84	74 %* и 69 %**	n = 1
		тинидазол	n = 84	43 %* и 38 %*	n = 4

Схемы применения: нифурател — 200 мг внутрь 3 раза в сут в течение 7 дней + 250 мг внутривагинально ежедневно в течение 10 дней; метронидазол — 200 мг внутрь 3 раза в сут в течение 7 дней + 500 мг внутривагинально в течение 10 дней; тинидазол — 500 мг внутрь 3 раза в сут в течение 7 дней.

Примечание. *Сразу по завершении терапии; **через 2—3 недели после завершения терапии.

метронидазола, поскольку было описано существование параллелизма между его плазменной концентрацией у пациенток и общей эффективностью лечения.

Из других причин неэффективности терапии пациентов с трихомонозом нитроимидазолами следует отметить недостаточную биодоступность и низкую концентрацию препарата в очаге поражения, а также возможность инактивации метронидазола и других производных различными представителями вагинальной микрофлоры (грамположительные кокки, *E. coli*, *Str. fecalis* и др.) [10].

Метронидазол также не обладает активностью в отношении *Candida albicans*, что на современном этапе представляет существенный негативный элемент и объясняет частое сосуществование двух патогенов на вагинальном уровне.

В то же время метронидазол, будучи высокоактивным в отношении грамотрицательных анаэробных микроорганизмов, менее активен в отношении гарднерелл (воздействие на которых осуществляется через гидроксиметаболит метронидазола, вырабатываемый печенью). Все 22 штамма *Mobiluncus curtisi* и половина штаммов *Mobiluncus mulieris* резистентны к препарату, а первые из упомянутых микроорганизмов — и к метаболитам метронидазола [12].

Почти в 20 % случаев терапии бактериально-го вагиноза отсутствует реакция на применение метронидазола и/или развивается резистентность к нему [4].

Сравнение нифуратела с метронидазолом и тинидазолом. Терапевтическая активность и переносимость

Трихомонацидную активность нифуратела оценивали в ходе пяти открытых сравнительных испытаний B.A. Evans и R.D. Catteral [7], A. Barron [3], H. Schmidt [13], M. Goisis и G.T. Oppo [9], H. Gjonnaes и J. Aure [8], а также в двух рандомизированных двойных слепых клинических испытаниях, результаты которых приведены далее.

Первое испытание было проведено H. Heiss [11] с участием 104 пациенток. Оно продемонстрировало более высокую трихомонацидную активность нифуратела (при приеме 200 мг внутрь три раза в сутки в течение 7 дней и 500 мг внутривагинально в течение 10 дней) по сравнению с метронидазолом. В трех различных группах показатели эффективности нифуратела составляли 100, 88 и 87 %, в то время как применение метронидазола было успешным в 46, 67 и 69 % случаев соответственно ($p < 0,05$).

В случае неэффективности лечения нифурателем или метронидазолом назначался повторный курс лечения этими же препаратами. Как видно из приведенных ниже графиков (рисунок), эффективность лечения при повторном курсе увеличивалась в обеих группах. Однако эффективность нифуратела и в этом случае была достоверно выше, чем у метронидазола.

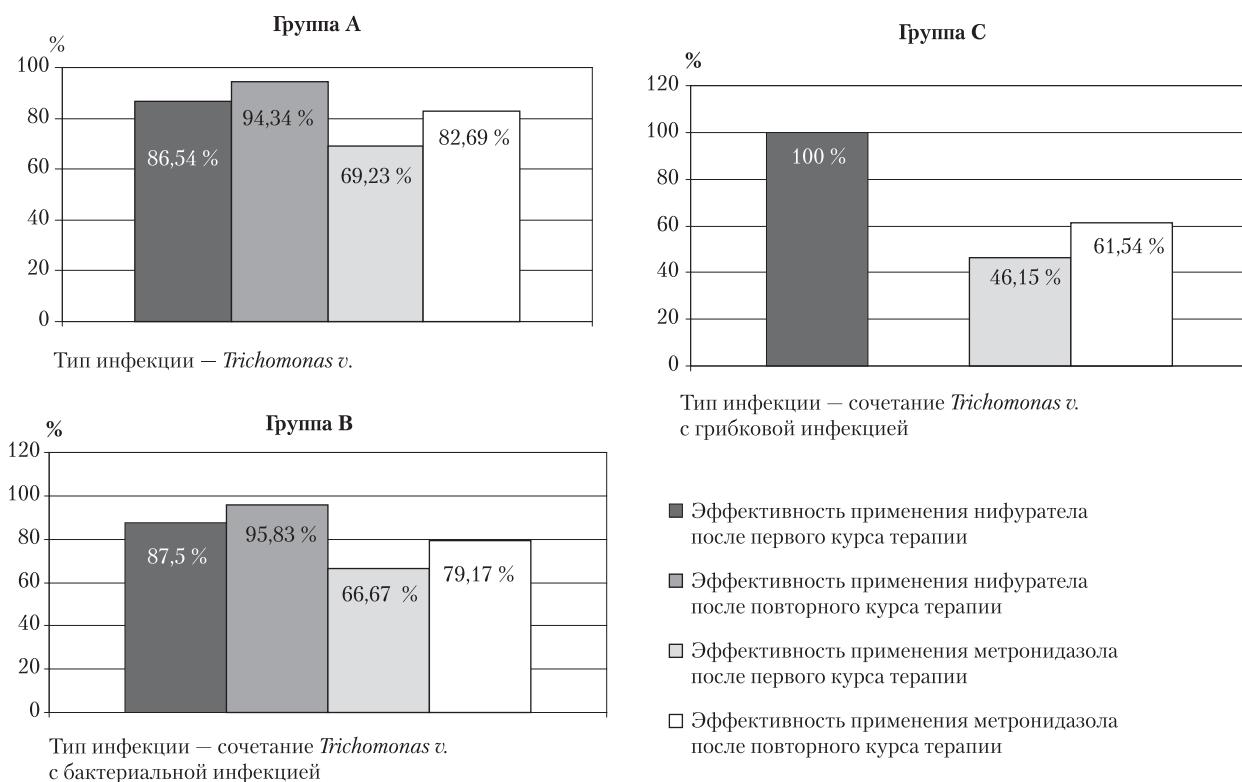


Рисунок. Сравнительная эффективность применения ниフルателя («Макмирор») и метронидазола при лечении трихомониаза и его сочетаний с бактериальной и грибковой инфекциями (Н. Heiss (11))

Как видно из табл. 2, наибольшее различие в эффективности ниフルатела и метронидазола отмечено в группах больных с сочетанной инфекцией (*Trichomonas v.* + грибки и *Trichomonas v.* + бактерии). При этом ниフルател обладал лучшей переносимостью: отмечалось слабо выраженное побочное действие только в 1 случае при приеме ниフルатела и в 5 случаях — при приеме метронидазола.

Второе испытание, проведенное E. Block [5] с участием 91 пациентки, дало практически идентичные результаты, причем оба препарата назначали по такой же схеме, как и в испытании Н. Heiss. Наблюдаемый показатель эффективности лечения после приема ниフルатела составил 35 из 44 пациенток (80 %) и 37 из 47 пациенток (79 %) после приема метронидазола.

В этом исследовании ниフルател также показал большую безопасность и лучшую переносимость, чем метронидазол. При приеме ниフルатела не отмечалось ни одного случая побочного действия, в то время как 3 пациентки, получавшие метронидазол, были вынуждены досрочно

прекратить участие в испытании вследствие развития побочных явлений.

В ходе рандомизированного испытания с использованием слепого метода M. Arnold [2] сравнивал у 168 пациенток комбинацию перорального приема ниフルатела (200 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней) и его внутривагинальное применение (250 мг ежедневно в течение 10 дней) с пероральным приемом тинидазола (500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней). Отмечено микробиологическое излечение сразу после завершения терапии у 62 из 84 пациенток (74 %) в группе, получавшей ниフルател, и у 36 из 84 пациенток (43 %) в группе, получавшей тинидазол. Очевидно, что преимущество на стороне ниフルатела было существенным ($p < 0,01$). Показатель микробиологической и клинической эффективности лечения через 2–3 недели после его завершения составил 69 % у пациенток, получавших ниフルател, и 38 % у пациенток, принимавших тинидазол. В ходе исследования было убедительно доказано преимущество ниフルатела.

Список літератури

1. Баткаев Э.А., Рюмин Д.В. Урогенитальный трихомониаз // Лечаций врач.— 2002.— № 12.— С. 64—70.
2. Arnold M. Vergleich von Nifuratel und Tinidazol bei Trichomonaden vaginitis // Ther. Umsch.— 1974.— Vol. 31.— P. 202.
3. Baron A. Roznicz miedzy leczaniem ogólnym i skojarzonym rzesistkowicy za pomocą metronidazolu i nifuralu // Wiad. Parazytol.— 1973.— Vol. 19 (2).— P. 511.
4. Biswas M.K. Bacterial vaginosis // Clin. Obstet. Gynecol.— 1993.— Vol. 36 (1).— P. 166—176.
5. Block E. A comparative study of the efficacy of nifuratel and metronidazole in the treatment of trichomoniasis // Proc. Internat. Symp. Rome.— 1975.— Vol. 2—4.— P. 419.
6. Dubini F., Furneri P. Attività antimicrobica del Nifuratel // G. Ital. Chemioter.— 1985.— Vol. 32.— P. 545.
7. Evans B.A., Catterall R.D. Nifuratel Compared with Metronidazole in the Treatment of Trichomonial Vaginitis // Brit. Med. J.— 1970.— P. 335.
8. Gjonnaes H., Aure J. Chr. Treatment of vaginal infections due to Trichomonas or Candida // F. Gasparri, P. Periti,
- G. Gargani (Eds.): Diagnosis and Chemotherapy of Urogenital Infections.— Ediz. Med. P. Periti, Firenze, Italy, 1972.— P. 153.
9. Goisis M., Oppo G.T. Treatment of female trichomoniasis // F. Gasparri, P. Periti, G. Gargani (Eds.): Diagnosis and Chemotherapy of Urogenital Infections.— Ediz. Med. P. Periti, Firenze, Italy, 1972.— P. 197.
10. Gulton J., Sqirs A. Trichomonas Vaginitis resistant to Metronidazole // Lancet.— 1982.— P. 43.
11. Heiss H. Double-blind trial with drugs active on Trichomonal vaginitis // F. Gasparri, P. Periti, G. Gargani (Eds.): Diagnosis and Chemotherapy of Urogenital Infections.— Ediz. Med. P. Periti, Firenze, Italy, 1972.— P. 145.
12. Lossick J.G. The descriptive epidemiology of vaginal trichomoniasis and bacterial vaginosis // B.J. Horowitz, P.A. Mardh (Eds.): Vaginitis/vaginosis.— New York, Wiley-Liss, 1991.— P. 77.
13. Schmidt H. Treatment of vaginal trichomoniasis and mycosis with nifuratel // F. Gasparri, P. Periti, G. Gargani (Eds.): Diagnosis and Chemotherapy of Urogenital Infections.— Ediz. Med. P. Periti, Firenze, Italy, 1972.— P. 191.

В.І. Удовиченко

Московське представництво компанії «Ci Ec Ci» ЛТД, Росія

**Клініко-фармакологічне обґрунтування застосування ніфурателу для лікування трихомоніазу, асоційованого з бактеріальною та грибковою інфекцією
(огляд опублікованих результатів зарубіжних клінічних досліджень)**

Проблема трихомоніазу продовжує залишатися актуальною, незважаючи на численні терапевтичні підходи. Неадекватне лікування призводить до хронізації процесу, формуючи стійкість збудників до лікарських препаратів. В огляді представлено результати досліджень, які переконливо доводять перевагу ніфурателу — антимікробного препарату з широким спектром дії (бактерії, гриби, найпростіші) над похідними нітроімідазолу (метронідазол, тинідазол) у лікуванні трихомоніазу, асоційованого з бактеріальною та грибковою інфекцією.

Ключові слова: трихомоніаз, лікування, ніфурател, «Макмірор® Комплекс».

V.I. Udovichenko

Moscow representative office of «CSC» Ltd, Russia

Clinical and pharmacological rationale for nifuratel to treat trichomoniasis associated with bacterial and fungal infection (review of published results of international clinical trials)

The problem of trichomoniasis remains relevant despite existence of numerous therapeutic approaches. Inadequate treatment leads to a chronic process, creating resistance of pathogens to drugs. The review presents the results of trials and convincingly demonstrates the advantage of nifuratel, antimicrobial drug with broad spectrum of activity (bacteria, fungi, protozoa), over derivatives of nitroimidazole (metronidazole, tinidazole) in the treatment of trichomoniasis associated with bacterial and fungal infection.

Key words: trichomoniasis, treatment, nifuratel, «Makmiror® Complex».

**Дані про автора:**

Удовиченко Віктор Іванович, д. мед. н., медичний директор Московського представництва компанії «Ci Ec Ci» ЛТД 115478, Росія, м. Москва, Кашірське шосе, 23, Будинок вчених ОНЦ РАМН. E-mail: v.udovichenko@cscrussia.ru