

Терапия метронидазол-резистентного трихомониаза комбинацией ципрофлоксацина и тинидазола

И.И. Горпинченко¹, М.Г. Романюк¹, А.М. Корниенко¹, П.В. Аксенов¹, И.М. Литвин²

¹Украинский институт сексологии и андрологии, г. Киев

²Клиническая больница «Феодания» ГУД, г. Киев

Терапия пациентов с резистентным к метронидазолу трихомониазом является серьезной терапевтической проблемой, а выбор опций – очень ограничен. Хотя большинство пациентов, инфицированных трихомонадами, демонстрируют сниженную чувствительность к метронидазолу *in vitro*, отвечают на высокодозовую терапию, которая тяжело переносится, все же клиническая неэффективность терапии достаточно распространена. В статье показан высокий уровень излечения у 22 (92%) из 24 пациентов с резистентным трихомониазом при использовании больших доз перорального тинидазола в составе комбинированного препарата (ципрофлоксацин и тинидазол). У 15 пациентов выявлена повышенная минимальная летальная концентрация для метронидазола *in vitro*. Комбинированный препарат, несмотря на применение его в высоких дозах, проявил отличную переносимость, с незначительным количеством побочных эффектов. Широкая распространенность резистентности к метронидазолу и ограниченное количество опций для терапии таких пациентов подчеркивают необходимость использования дополнительных препаратов для терапии трихомониаза. **Ключевые слова:** резистентность, метронидазол, тинидазол, трихомониаз.

В мировую базу данных поступают сообщения приблизительно о 170 миллионах случаев трихомониаза ежегодно [1]. Распространенность его зависит от выбранных популяций пациентов, с самым низким уровнем в клиниках планирования семьи до очень высоких уровней (50–75%) в венерологических клиниках, особенно в развивающихся странах [1, 2]. Исторически, в отличие от инфекций *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*, которые связывали с развитием уретритов, простатитов, эпидидимитов и бесплодия у мужчин, трихомонадная инфекция считалась незначительной и ей уделяли очень мало внимания. Не так давно трихомонадную инфекцию также связали как с женским, так и с мужским бесплодием [3, 4], а также с передачей ВИЧ [5, 6]; таким образом, эрадикация этой распространенной инфекции получила одно из первых мест, особенно в развивающихся странах, в частности в Украине, при высоких уровнях выявляемости [5–7].

По всему миру препараты группы нитроимидазола долго оставались единственными эффективными и доступными средствами для терапии трихомонадной инфекции. Единственный препарат, приведенный в Европейских рекомендациях для лечения трихомониаза, – это метронидазол, который назначают однократно 2 г перорально или 7-дневным курсом по 500 мг два раза в день с исключительно высоким уровнем излечения – 90% [8]. Метронидазол-резистентный трихомониаз – это не новый феномен: он наблюдался практически с тех пор, как начала использовать метронидазол по этим показаниям. Хотя резистентность к метронидазолу считается достаточно редким явлением, лечение таких пациентов, не отве-

чающих на терапию, является особенно сложным для врачей и связано со значительным дискомфортом для больных. В данной статье приведено исследование с участием 33 взрослых мужчин с метронидазол-резистентным трихомонадным простатитом, 24 из которых получали терапию комбинированным препаратом, в состав которого входит тинидазол, другой препарат нитроимидазольной группы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный обзор амбулаторных карт пациентов, наблюдавшихся в Украинском институте сексологии и андрологии с января 2009 года до декабря 2013 года. Пациенты, которые соответствовали определению «метронидазол-резистентный трихомонадный хронический простатит», были отобраны для дальнейшего исследования. Метронидазол-резистентный трихомониаз определяли клинически, как отсутствие ответа после первичной терапии перорально метронидазолом по 500 мг два раза в сутки в течение 10 дней (общая доза 10 г). Пациентов, у которых была возможна реинфекция от сексуального партнера, исключали из исследования. «Отсутствие ответа» определяли как персистенцию или рецидив (в течение 28 дней) симптомов или признаков простатита вместе с соответствующими лабораторными показателями трихомонадного простатита: повышенное количество полиморфно-ядерных лейкоцитов в анализе секрета предстательной железы (СПЖ) и визуализация подвижных трихомонад при помощи микроскопии. Определение культур *Trichomonas* проводили на среде Даймонда или при помощи культуральной системы InPouch TV. Минимальную летальную концентрацию (МЛК) метронидазола определяли в аэробных условиях на средах, которые содержали 0,75 мкг/мл, 1,5 мкг/мл, 3,1 мкг/мл, 6,2 мкг/мл, 12,5 мкг/мл, 25 мкг/мл, 50 мкг/мл, 100 мкг/мл и 200 мкг/мл метронидазола, и исследовали через 24 и 48 ч на наличие подвижных трихомонад [9, 10]. Контрольная среда содержала МЛК 0,5 мкг/мл.

Тинидазол в контрольной группе назначали в комбинации с антибактериальным препаратом группы фторхинолонов – ципрофлоксацином. В состав этой комбинации входит 500 мг ципрофлоксацина и 600 мг противотрихомонадного действующего агента. Фторхинолоны были добавлены к тинидазолу для коррекции условно-патогенной микрофлоры, возможно, сопутствующей трихомониазу. Схема лечения составляла по 1 таблетке комбинации тинидазола и ципрофлоксацина дважды в день после еды в течение 15 дней (суммарная доза тинидазола – 18 г). К терапии были добавлены простатопротекторы, альфа-адреноблокаторы, дренирующая физиотерапия. Все пациенты были обследованы сразу после окончания терапии и повторно, через 4–6 нед после. Пациенты считались выздоровевшими, если все симптомы и признаки хронического трихомонадного простатита были устранены после терапии и зафиксированы отрицательные результаты микро-

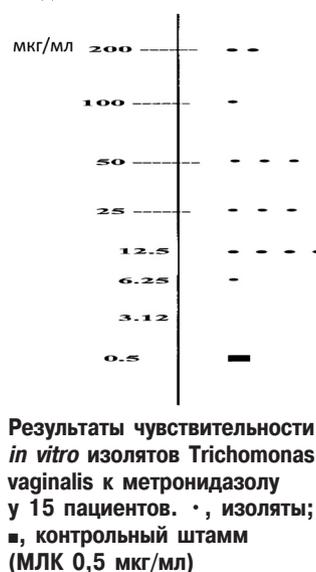
скопии СПЖ, как минимум, через 4 нед после окончания лечения. У большинства пациентов было повторно выполнено культуральное исследование СПЖ. Пациенты были также проинструктированы о необходимости информирования исследователей в случае повторного появления симптомов после последнего визита.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При обзоре медицинских записей выявлено 33 случая метронидазол-резистентного трихомониаза за 5-летний период (2009–2013). Средний возраст пациентов составлял 37,2 года (в диапазоне 25–58 лет). Средняя продолжительность симптомов хронического простатита составляла 15,9 мес (в диапазоне от 4 мес до 15 лет). Исследователи выявили 76% мужчин с диагностированным резистентным трихомониазом и 24% мужчин, которые обратились по поводу рефрактерного хронического простатита неизвестной этиологии. Перед обращением все пациенты получали множественные курсы метронидазола перорально, включая одноразовые режимы по 2 г и традиционные режимы по 500 мг дважды в день в течение 15 дней (общая доза 15 г). Более половины пациентов получали дополнительные курсы высокодозовой (продолжительной) терапии, превышающей 30 г метронидазола, а 6 пациентов получали курсы с суммарной дозой метронидазола, превышающей 50 г метронидазола.

Девять пациентов с резистентным трихомониазом получали терапию только метронидазолом, которую проводили по 500 мг четыре раза в сутки в течение 20 дней. Двадцать четыре пациента получали по 500 мг ципрофлоксацина и 600 мг тинидазола по 2 раза в сутки перорально. Всем 33 пациентам проводили вспомогательную терапию для улучшения дренирования предстательной железы. Среди пациентов, получавших комбинацию тинидазола и ципрофлоксацина, у 22 пациентов (92%). Из двух пациентов, которые не отвечали на терапию, один был вылечен вторым курсом комбинации тинидазола и ципрофлоксацина в течение 30 дней, под прикрытием гепатопротекторов. Только один пациент не отвечал на повторные курсы тинидазола (МЛК, 30 мкг/мл).

Высокие дозы комбинации тинидазола и ципрофлоксацина пациенты переносили хорошо. У четырех пациентов отмечены нарушения пищеварительного тракта, но из-за этих нарушений ни один пациент не прекратил участия в исследовании.



Чувствительность *T.vaginalis* к метронидазолу *in vitro* была определена у 15 пациентов. Результаты приведены на рисунке. Медиана МЛК была 32,5 мкг/мл, в диапазоне 6,25–200 мкг/мл, в анаэробных условиях. МЛК для контрольного штамма *T.vaginalis* составляла 0,5 мкг/мл.

Трихомонадная резистентность к метронидазолу появилась в течение двух лет после его выхода на рынок и отмечена во многих странах мира. Так как нет мировых сведений по ведущему наблюдению за трихомонадной инфекцией по ее клиническому и микробиологическому ответу на лечение, поэтому точных

данных относительно резистентности к метронидазолу крайне мало.

Более того, нет четкого определения резистентности *T.vaginalis* к метронидазолу *in vivo* или *in vitro*. В 1991 году Lossik и Kent [2] установили, что высокая резистентность к метронидазолу (МЛК >400 мкг/мл) бывает в 1 из 2000–3000 случаев трихомониаза [12]. Saugina и соавторы [13] проводили исследование распространенности резистентности к метронидазолу *in vitro* среди городских жителей в Нью-Йорке и определили, что 3 (2,5%) из 118 изолятов, полученных от 107 пациентов демонстрировали в аэробных условиях низкоуровневую резистентность (50–100 мкг/мл); ни один из трех пациентов не вычленился при помощи стандартной (2 г) одноразовой дозы метронидазола. Два пациента с низкой резистентностью *in vitro* были вылечены при помощи отдельного приема метронидазола по 500 мг дважды в сутки в течение 10 дней. Ни один из пациентов не имел умеренной или высокой резистентности к метронидазолу. Этот результат свидетельствует о том, что высокий уровень резистентности к метронидазолу – очень редко встречается. Низкая резистентность к этому препарату – также нечастый случай, но такие пациенты могут быть вылечены отдельным приемом метронидазола в течение 10 дней (общая доза 10 г).

Несколько других исследований показали высокую предсказуемость в отношении клинического успеха или неудачи терапии пероральным метронидазолом на основании низких или высоких показателей МЛК [2, 10, 12, 14]. Тем не менее, эти же исследования демонстрируют значительное перекрытие между МЛК и результатами лечения при промежуточных МЛК и даже при небольшой резистентности *in vitro* [2, 10, 12]. Поэтому диагноз резистентности к метронидазолу чаще ставили на основании жалоб пациента в случае отсутствия ответа на получаемую терапию, только при исключении варианта реинфекции. Более того, в литературе содержится большое количество случаев и даже групп пациентов, у которых резистентность к метронидазолу была относительной и преодолевалась благодаря повышению дозы препарата [2, 15–19]. К примеру, в соответствии с современными рекомендациями Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), для пациентов, которые не отвечают на терапию метронидазолом, рекомендуется увеличивать длительность терапии, а при необходимости и дозу препарата до 2 г в сутки [8]. У пациентов, которые не отвечают на такой режим лечения, повышенные дозы и длительности приема метронидазола все еще может давать положительный эффект. В серии 31 рефрактерного случая трихомониаза у больных, предварительно получавших различные режимы приема метронидазола, Lossik и Kent [2] и Lossik и соавторы [12] излечивали большинство пациентов либо метронидазолом по 2 г в день от 3 до 7 дней (общая доза 14 г), или в нескольких случаях по 1 г три раза в сутки в комбинации с местным введением по 500 мг в день в течение 14 дней (общая доза 49 г). Ограничивающим фактором у большинства пациентов была желудочно-кишечная переносимость перорального метронидазола, в частности, дозозависимая тошнота. В некоторых случаях исследователи прибегали к высоким дозам метронидазола внутривенно, хотя тошнота и рвота все еще могла происходить и терапия могла приводить к эпилептическим припадкам и энцефалопатии [20]. Был задокументирован, как минимум, один случай неэффективности внутривенной терапии метронидазолом [16]. Высоко-дозовая терапия метронидазолом, особенно при длительном применении, также может вызывать другие серьезные осложнения, включая панкреатит, нейтропению и периферическую нейропатию [13, 16].

Gillette и соавторы [21] сообщали о результатах, схожих с описанными Lossik и Kent [2], Muller и соавторами [10] и Lossik и соавторами [12], в самой большой группе пациентов из всех предыдущих. Были использованы данные пациентов и

изоляты из 195 случаев метронидазол-резистентного трихомониаза, собранные CDC в течение 14-летнего периода из США и еще двух стран. Из 195 выделенных изолированных культур, 17 (8,7%) были чувствительны *in vitro* к метронидазолу, 13 (6,7%) были незначительно резистентны (МЛК 50–100 мкг/мл), 46 (23,6%) были умеренно резистентны (МЛК 100–200 мкг/мл) и 119 (61%) были высокорезистентны к метронидазолу (МЛК >400 мкг/мл). Начальная терапия состояла из метронидазола по 2 г в день в течение 3–5 дней. Пациентов, которые не отвечали на терапию, перелечивали, и из 82 пациентов с известными результатами терапии большинство были вылечены (79%) при помощи режима Lossik перорального приема метронидазола по 3 г в день и местно в течение 14 дней (общая доза 49 г). Резистентность к метронидазолу была географически широко распространена, никаких конкретных групп резистентных пациентов не наблюдалось. Так как пиковые сывороточные уровни метронидазола выше после однократной терапии, чем при раздельном приеме дозы, тот факт, что пациенты с низкой и умеренной резистентностью могут быть излечены при помощи пролонгации терапии до 14 дней, свидетельствует о том, что длительность терапии является критическим фактором.

Для пациентов, у которых неэффективно применение высоких доз метронидазола, были апробированы различные режимы в отношении возможной эффективности. При этом редко эффективность этих режимов была достаточной. Они включали сульфат цинка, инстилляции повидон-йодом, препараты мышьяка, кремы с ноноксинолом-9, мебендазол, албендазол, фуразолидон и рифабутин [22–27]. Эти вещества, хоть и демонстрировали активность *in vitro*, в клинике показывали разочаровывающие результаты. Тинидазол, как и метронидазол, является 5-нитроимидазолом с активностью против анаэробной микрофлоры и простейших [28, 29]. Период полувыведения тинидазола из плазмы практически вдвое больше, чем у метронидазола (12–14 ч по сравнению с 6–7 ч) [7, 28]. Клинические тинидазол показал, что при эквивалентной дозе имеет общую активность в отношении трихомонад, которая эквивалентна метронидазолу. Исследования *in vitro* установили, что уровни МЛК у тинидазола обычно ниже, чем у метронидазола [28]. Более того, при анализе трихомонад, полученных от пациентов, резистентных к метронидазолу, выявлено, что некоторые штаммы *Trichomonas* более чувствительны к тинидазолу, чем другие. Побочные эффекты и осложнения сравнимы с метронидазолом, но некоторые исследования демонстрируют более низкую частоту и тяжесть осложнений [30]. В нескольких исследованиях клинически рефрактерный трихомониаз излечивали высокими дозами тинидазола, после нескольких неудачных курсов метронидазола [2, 21, 31–33]. Хотя в некоторых исследованиях отмечены значительно более низкие МЛК для тинидазола в аэробных условиях по сравнению с метронидазолом, основные различия *in vitro* не всегда были достоверными [33]. В настоящем исследовании 23 (92%) из 25 мужчин были успешно вылечены одним курсом комбинации ципрофлоксацина и тинидазола, а 1 из 2, которые не отвечали на терапию, эффективно прошел повторный курс, но более длительный (30 дней). Таким образом, общая эффективность тинидазола составила 96% (24 из 25 мужчин), только один пациент не отвечал на терапию, при этом тинидазол проявил очень хорошую переносимость. Хотя Lossik и Kent [2] сделали вывод, что большинство больных с клинически резистентным трихомониазом будут отвечать на повышение дозы метронидазола, в случае высокорезистентных штаммов (МЛК >400 мкг/мл) пациенты нередко не дают такого ответа, несмотря на получение высоких доз перорально, превышающих суммарно 40 г. В их отчете 5 из 6 женщин, отвечающих на тинидазол, не давали такого ответа на курс приема метронидазола в дозе 40 г.

Данное исследование имеет несколько ограничений. Оно было скорее ретроспективным обзором медицинских записей, чем проспективным, и при рандомизации тинидазол сравнивался с эквивалентными дозами метронидазола, применяемыми перорально. *In vitro* уровни МЛК метронидазола, хоть и были существенно выше, чем в контроле, но не давали таких показателей, как >400 мкг/мл, описываемых ранее, что, скорее всего, отображает использованную технику исследования. Нельзя однозначно заявлять, что пероральное применение метронидазола в суммарной дозе, превышающей 40 г, не может также быть эффективным хотя бы у кого-то из пациентов, которые не ответили на общую дозу этого препарата – 15 г. Тем не менее, многие пациенты в нашем исследовании получали значительно большие, чем 7 г, первичные курсы метронидазола, и ни один не дал ответа на них. Учитывая небольшое количество таких случаев (около 6 случаев за год в двух центрах), возможность проведения проспективного рандомизированного двойного слепого исследования – невелика. Также, оптимальная или минимальная дозы тинидазола для пациентов, которые клинически резистентны к метронидазолу, на сегодня еще не установлены. Суммарные дозы тинидазола в комбинированном препарате ципрофлоксацина и тинидазола на курса составляли от 42 до 63 г. Так как показатели излечимости были почти одинаковы, можно предположить, что более высокие дозы на курс лечения – не так нужны. Более того, возможно, такие же показатели выздоровления будут и на фоне более низких суммарных доз. Возможно, добавление фторхинолона в терапию также дает положительный результат. Местное введение препаратов при помощи ультразвука значительно повышает эффективность терапии. То есть режимы, которые были нами использованы, подбирались эмпирически, зачастую на основании отчаяния пациентов после нескольких курсов огромных суммарных доз метронидазола.

Другим ограничением этого исследования было то, что хотя положительный культуральный результат был получен перед началом лечения у всех пациентов, тест на чувствительность к метронидазолу был получен только на 15 пациентах, и только 3 пациента были проверены на чувствительность к тинидазолу. Поэтому, мы не можем утверждать, что у пациентов, не отвечающих на лечение метронидазолом, с высокими значениями МЛК для метронидазола, которые были вылечены тинидазолом, фактически имели реально более низкие МЛК для тинидазола.

Что является необходимым, это национальная мониторинговая система пациентов, которые соответствуют критериям определения «резистентности к метронидазолу», на основании клинических и лабораторных критериев, включая тесты *in vitro* чувствительности трихомонад, выделенных у пациентов, как к метронидазолу, так и к тинидазолу. После этого пациенты должны быть рандомизированы для получения в заслепленной форме тинидазола в различных дозах путем системного или местного введения.

Наше ретроспективное исследование ставило целью стать эпидемиологическим, новой информации о патогенезе формирования резистентности к препаратам открыто не было. Также на такой небольшой выборке сложно оценить распространенность метронидазол-резистентного трихомониаза. Однако такие пациенты встречаются в практической деятельности. И в таком случае эффективной является терапия комбинацией ципрофлоксацина и тинидазола. Эффективность препарата обеспечивается в первую очередь благодаря наличию в нем тинидазола, который имеет относительно более низкие МЛК для трихомонад, чем метронидазол. Комбинация с ципрофлоксацином помогает достичь излечения хронического простатита трихомонадной этиологии, резистентного к проводимым ранее мерам.

Терапія метронідазол-резистентного трихомоніазу комбінацією ципрофлоксацину та тинідазолу

I.I. Горпинченко, М.Г. Романюк, О.М. Корнієнко, П.В. Аксенов, І.М. Литвин

Терапія пацієнтів з резистентним до метронідазолу трихомоніазом є серйозною терапевтичною проблемою, а вибір опцій – дуже обмежений. Хоча більшість пацієнтів, інфікованих трихомонадами, демонструють знижену чутливість до метронідазолу *in vitro*, відповідають на високодозову терапію, яка важко переноситься, все ж клінічна неефективність терапії досить поширена. У даній статті показано про високий рівень вилікування у 22 (92%) з 24 пацієнтів з резистентним трихомоніазом у разі застосування великих доз орального тинідазолу, у складі комбінованого препарату (ципрофлоксацин і тинідазол). У 15 пацієнтів виявлена підвищена мінімальна летальна концентрація для метронідазолу *in vitro*. Комбінований препарат, незважаючи на застосування його у високих дозах, проявив відмінну переносимість, з незначною кількістю побічних ефектів. Велика поширеність резистентності до метронідазолу і обмежена кількість опцій для терапії таких пацієнтів підкреслюють необхідність використання додаткових препаратів для терапії трихомоніазу.

Ключові слова: резистентність, метронідазол, тинідазол, трихомоніаз.

Therapy of metronidazole-resistant trichomoniasis with combined drug Ciprolet-A

I.I. Gorpynchenko, M.G. Romanyuk, O.M. Korniyenko, P.V. Aksekov, I.M. Lytvyn

Treatment of patients with metronidazole-refractory vaginal trichomoniasis constitutes a major therapeutic challenge, and treatment options are extremely limited. Although the majority of patients infected with trichomonads, who demonstrate reduced *in vitro* susceptibility to metronidazole, respond to high-dose but poorly tolerated regimens of metronidazole, clinical failure is by no means uncommon. We report a cure rate of 22 (92%) of 24 patients with refractory trichomoniasis treated with high doses of oral tinidazole, included in combined preparation (ciprofloxacin and tinidazole). This study included 15 cases with increased *in vitro* minimal lethal concentration values of metronidazole.

Tinidazole, despite the high doses used, was extremely well tolerated, with few side effects. Widespread reports of metronidazole resistance and limited treatment options emphasize the need for additional trichomonocidal agents.

Key words: resistance, metronidazole, tinidazole, trichomoniasis.

Сведения об авторах

Горпинченко Игорь Иванович - ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9 а. E-mail: maxxhole@mail.ru

Корнієнко Алексей Михайлович - ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9 а. E-mail: androg.alex@gmail.com

Аксенов Павел Валерьевич - ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9 а. E-mail: aksyonov-pv@bigmir.net

Литвин Игорь Максимович - клиническая больница «Феофания» ГУД, 03680, г. Киев, ул. Академика Заболотного, 21. E-mail: urologlitvin@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Petrin D, Delgaty K, Bhatt R, Garber G. Clinical and microbiological aspects of Trichomonas vaginalis. Clin Microbiol Rev 1998; 11:300–17.
- Lossick JG, Kent HL. Trichomoniasis: trends in diagnosis and management. Am J Obstet Gynecol 1991; 165:1217–22.
- Cotch MF, Pastorek JG, Nugent RP, et al. Vaginal Infections and Prematurity Study Group: demographic and behavioral predictors of Trichomonas vaginalis infection among pregnant women. Obstet Gynecol 1991; 78:1087–92.
- Pastorek JG, Cotch MF, Martin DH, Eschenbach DA. Vaginal Infections and Prematurity Study Group: clinical and microbiological correlates of vaginal trichomoniasis during pregnancy. Clin Infect Dis 1996; 23: 1075–80.
- Laga M, Manoka A, Kikuvu M. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. AIDS 1993; 7:95–102.
- Sorvillo F, Kerndt P. Trichomonas vaginalis and amplifications of HIV-1 transmission. Lancet 1998; 351(9097):213–4.
- Sutton MY, Sternberg M, Nsuami M, et al. Trichomonositis in pregnant human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-uninfected Congolese women, prevalence, risk factors, and association with low birth weight. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 656–66.
- Centers for Disease Control and Prevention. 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998; 47:74–5.
- Meingassner JG, Mieth H, Czok R, Lindmark DG, Mueller M. Assay conditions and the demonstration of nitroimidazole resistance in Trichomonas foetus. Antimicrob Agents Chemother 1978; 13:1–3.
- Muller M, Lossick JG, Gorrell TE. In vitro susceptibility of Trichomonas vaginalis to metronidazole and treatment outcome in vaginal trichomoniasis. Sex Transm Dis 1988; 15:17–24.
- Nyirjesy P, Sobel JD, Weitz MV, et al. Difficult to treat trichomoniasis: results with paromomycin cream. Clin Infect Dis 1998; 26:986–8.
- Lossick JG, Muller M, Gorrell TE. In vitro drug susceptibility and doses of metronidazole required for cure in cases of refractory vaginal trichomoniasis. J Infect Dis 1986; 153:948–55.
- Saurina G, McCormack WM, Landman D, et al. A study of the prevalence of resistant trichomoniasis and response to treatment in Brooklyn, NY [abstract 088]. In: XIIIth Meeting of the International Society of Sexually Transmitted Disease Research (Denver). July 11–14, 1999.
- Sears SD, O'Hare J. In vitro susceptibility of Trichomonas vaginalis to 50 antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32:144–6.
- British Co-Operative Clinical Group. An investigation, by questionnaire, of cases of recalcitrant vaginal trichomoniasis seen in genitourinary medicine clinics in the United Kingdom. Int J STD AIDS 1992; 3:24–7.
- Dan M, Sobel JD. Trichomoniasis as seen in a chronic vaginitis clinic. Infect Dis Obstet Gynecol 1996; 4:77–84.
- Ahmed-Jushuf IH, Murray AE, McKeown J. Managing trichomonal vaginitis refractory to conventional treatment with metronidazole. Genitourin Med 1988; 64:25–9.
- Grossman JH III, Galask RP. Persistent vaginitis caused by metronidazole-resistant trichomonas. Obstet Gynecol 1990; 76:521–2.
- Lewis DA, Habgood L, White R, Barker KF, Murphy SM. Managing vaginal trichomoniasis resistant to high-dose metronidazole therapy. Int J STD AIDS 1997; 8:780–4.
- Dombrowski MP, Sokol RJ, Brown WJ, Bronsteen RA. Intravenous therapy of metronidazole-resistant Trichomonas vaginalis. Obstet Gynecol 1987; 69:524–5.
- Gillette H, Schmid GP, Moswe D, et al. Metronidazole-resistant Trichomonas vaginalis, a case series, 1985–1998 [abstract 067]. In: XIIIth meeting of the International Society of Sexually Transmitted Disease Research (Denver). July 11–14, 1999.
- Narcisi EM, Secor WE. In vitro effect of tinidazole and furazolidone on metronidazole-resistant Trichomonas vaginalis. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40:1121–5.
- Houang ET, Ahmet Z, Lawrence AG. Successful treatment of four patients with recalcitrant vaginal trichomoniasis with a combination of zinc sulfate douche and metronidazole therapy. Sex Transm Dis 1997; 24:116–9.
- Pattman RS, Spratt MS, Kerns AM, Earnshaw M. Failure of mebendazole to cure trichomonal vaginitis resistant to metronidazole: case reports. Genitourin Med 1989; 65:274–5.
- Wong CA, Wilson PD, Chew TA. Providone-iodine in treatment of metronidazole-resistant Trichomonas vaginalis. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1990; 30:169–71.
- Livengood CH III, Lossick JG. Resolution of resistant vaginal trichomoniasis associated with the use of intravaginal nonoxonyl-9. Obstet Gynecol 1991; 78:954–6.
- Watson PG, Pattman RS. Arsenical pessaries in the successful elimination of metronidazole-resistant Trichomonas vaginalis. Int J STD AIDS 1996; 7:296–7.
- Sawyer PR, Brogden RN, Pinder RM, Speight TM, Avery GS. Tinidazole: a review of its antiprotozoal activity and therapeutic activity. Drugs 1996; 11:423–40.
- Bergan T. Antibacterial activity and pharmacokinetics of nitroimidazoles: a review. Scand J Infect Dis Suppl 1985; 46:64–71.
- Roe FJC. Safety of nitroimidazoles. Scand J Infect Dis Suppl 1985; 46: 64–71.
- Voolmann T, Boreham P. Metronidazole resistant Trichomonas vaginalis in Brisbane. Med J Aust 1993; 159:490.
- Hamed KA, Studemeister AE. Successful response of metronidazole-resistant trichomonal vaginitis to tinidazole. Sex Transm Dis 1992; 19: 339–40.
- Saurina G, DeMeo L, McCormack WM. Cure of metronidazole- and tinidazole-resistant trichomoniasis with use of high-dose oral and intravaginal tinidazole. Clin Infect Dis 1998; 26:1238–9.
- Nyirjesy P, Weitz MV, Gelone SP, Fekete T. Paromomycin for nitroimidazole-resistant trichomonositis. Lancet 1995; 346:1110.
- Sobel JD, Nagappan V, Nyirjesy P. Metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis—an emerging problem. N Engl J Med 1999; 341: 292–93.

Статья поступила в редакцию 14.03.2014