

# Роль комбінації ципрофлоксацину і тинідазолу в гінекологічній практиці

Г.І. Резніченко<sup>1</sup>, Н.Ю. Резніченко<sup>2</sup>, В.Ю. Потебня<sup>1</sup>, В.М. Плотнікова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

<sup>2</sup>Запорізький державний медичний університет

Незважаючи на широке впровадження в гінекологічну практику сучасних методів профілактики та лікування, запальні процеси жіночих статевих органів посідають одне з головних місць у структурі гінекологічної захворюваності і не мають тенденції до зниження [4].

Це зумовлено значним поширенням екстрагенітальної патології у жінок, різноманітних форм безпліддя, вірусно-бактеріальних уrogenітальних інфекцій, використанням інвазивних методів діагностики і терапії [11].

Широке застосування антибактеріальних препаратів, часом нерациональне та необгрунтоване, призвело до змін видового складу і властивостей мікробної флори, виникнення антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, зниження терапевтичної ефективності та рецидивування запальних процесів [2].

Необхідність поліпшення результатів лікування хворих з запальними процесами статевих органів не викликає сумнівів, оскільки на сьогодні ця проблема особливо актуальна в умовах швидкого поповнення арсеналу антибактеріальних препаратів, появи нових класів антибіотиків, змін спектра мікроорганізмів та їх чутливості до препаратів [13].

Сучасні тенденції оптимізації антибактеріальної терапії стосуються декількох ключових позицій, а саме: підвищення ефективності лікування шляхом впровадження сучасних протоколів емпіричної антибіотикотерапії; розроблення алгоритмів антибіотикотерапії запальних захворювань за умов мікробіологічного моніторингу; застосування сучасних антибіотиків з відносно високою безпечністю; впровадження режимів антибіотикотерапії, зручних для пацієнта (відмова від ін'єкційних препаратів в амбулаторній практиці) та інші [5].

Практичному лікарю не завжди вдається прийняти оптимальне рішення щодо вибору антибіотика, оскільки важливе значення при цьому має знання етіологічної структури найбільш вірогідних збудників запальних захворювань і їхнього потенційної чутливості до препаратів з урахуванням вітчизняного та міжнародного досвіду, доступності та вартості антибіотиків.

Запальні захворювання жіночих статевих органів можуть бути пов'язані як з аеробною, так і з анаеробною інфекцією. Але антимікробні спектри низки антибіотиків, які широко використовують для лікування запальних захворювань жіночих статевих органів, для аеробів і анаеробів не завжди співпадають, що свідчить про необхідність використання поєднання антибактеріальних препаратів, спрямованих на ці компоненти мікробної асоціації [7].

Сучасні тенденції терапії запальних захворювань дають можливість відмовитися від ін'єкційних форм препаратів завдяки наявності в арсеналі високоєфективних пероральних антибіотиків. Важливими відмінними властивостями сучасних форм антибіотиків для перорального застосування є висока ефективність щодо потенційних патогенів, висока біодоступність, що забезпечує достатню концентрацію діючої речовини в тканинах і рідинах організму, зручність застосування на противагу ін'єкційним формам, економічна складова [8–10].

Таким чином, необхідне розроблення нових схем лікування запальних процесів статевих органів із застосуван-

ням нових антибактеріальних препаратів адекватного спектра дії.

На сьогодні для забезпечення достатньої ефективності стосовно можливих збудників запальних процесів, в тому числі трихомонад, в схемі комплексної терапії необхідно включати препарати, що містять фторхінолони та тинідазол.

На сьогодні фторхінолони, одним з яких є ципрофлоксацин, посідають одне з основних місць в хіміотерапії інфекційних процесів різноманітного генезу, в тому числі запальних захворювань статевих органів. Особлива властивість ципрофлоксацину, яка полягає у високій ефективності при тяжких бактеріальних формах інфекцій, спричинених полірезистентними штамми бактерій, стійкими до антимікробних препаратів інших класів хімічних речовин, дозволяє рекомендувати його до широкого застосування [8].

Механізм дії ципрофлоксацину полягає у пригніченні ферменту ДНК-гірази, яка відіграє важливу роль у процесі сегментарної деспіралізації та спіралізації хромосоми під час фази розмноження бактерій і попереджає хромосому транскрипцію інформації, необхідної для нормального метаболізму бактеріальної клітини, що призводить до пригнічення здатності збудника розмножуватися. У результаті дії ципрофлоксацину знижуються агресивні властивості бактерій, пригнічується індукція екзотоксинів, екзоферментів, підвищується чутливість мікроорганізмів до фагоцитозу. Слід зазначити, що препарат має здатність діяти на мікроорганізми як у період росту, так і спокою. Ципрофлоксацин має високу ефективність майже до всіх грамнегативних і грампозитивних збудників. До нього чутливі *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Hafnia* spp., *Edwardsiella* spp., *Proteus* (як індолюзитивні, так і індолюгнативні штами), *Morganella* spp., *Providencia* spp., *Yersinia*, *Vibrio* spp., *Aeromonas* spp., *Plesiomonas*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Campylobacter* spp., *Pseudomonas* spp. (в тому числі *Pseudomonas aeruginosa*), *Legionella*, *Moraxella* spp., *Branhamella* spp., *Acinetobacter* spp., *Brucella* spp., *Staphylococcus* spp., *Listeria* spp., *Corinebacterium*, *Chlamidia*, *Bacillus anthracis*, а також плазмідні форми бактерій [14].

Різну чутливість до ципрофлоксацину проявляють *Neisseria* spp., *Gardnerella* spp., *Flavobacterium* spp., *Alcaligenes* spp., *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*.

Анаеробні коки (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) помірно чутливі до ципрофлоксацину, а *Bacteroides* – стійкі. Ципрофлоксацин активний стосовно мікроорганізмів, резистентних практично до всіх антибіотиків, сульфаніламідів і нітрофуранових препаратів.

Необхідно зазначити, що ципрофлоксацин як монопрепарат є ефективним щодо грампозитивних бактерій, в тому числі до штамів, які продукують пеніциліназу та метицилінрезистентних штамів, при цьому треба пам'ятати, що анаероби помірно чутливі, а деякі з них резистентні до нього. Ця проблема вирішується шляхом застосування комбінації ципрофлоксацину та тинідазолу (препарат Ципролет А).

Тинідазол є похідним 5-нітроїмідазолу з заміщеною імідазоловою компонентою, яка здатна діяти проти анаеробних бактерій та найпростіших. Механізм дії тинідазолу на анаеробні бактерії та найпростіші пов'язують з проникненням препарату у клітини мікроорганізмів, пригніченням синтезу та ушкодженням структури ДНК збудників.

Тинідазол проявляє ефективність щодо *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*; чинить бактерицидну дію стосовно *Gardnerella vaginalis* та анаеробних бактерій (*Bacteroides* spp., в тому числі *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Veillonella* spp.).

Розглядаючи основні фармакокінетичні властивості комбінації ципрофлоксацину і тинідазолу, слід зазначити, що вони полягають у доброму проникненні препаратів у різні рідини і тканини організму та в середину клітин мікроорганізмів, низькому зв'язуванню з білками плазми [12]. Важливою властивістю ципрофлоксацину є оптимальна фармакокінетика, яка забезпечує високу біодоступність при застосуванні всередину і одночасно високі тканинні та внутрішньоклітинні концентрації, що дає можливість досягти високої клінічної ефективності [6]. Комбіноване застосування ципрофлоксацину та тинідазолу не впливає на фармакокінетику цих речовин.

Після перорального застосування ципрофлоксацин швидко та добре всмоктується, переважно із дванадцятипалої кишки та верхнього відділу тонкої кишки. Максимальні концентрації препарату в плазмі крові досягаються через 60–120 хв, а біодоступність складає близько 70–80%. Оскільки зв'язування ципрофлоксацину з білками незначне (20–30%), а речовина знаходиться в плазмі крові переважно в неіонізованій формі, майже вся кількість введеного препарату може вільно дифундувати в екстравасальний простір. У зв'язку з цим концентрації ципрофлоксацину в деяких рідинах і тканинах організму можуть у багатьох разів перевищувати рівень препарату в сироватці крові. Виділяється ципрофлоксацин в основному нирками (близько 45% у незміненому вигляді, близько 11% – у вигляді метаболітів), через кишечник виділяється решта дози (близько 20% – у незміненому вигляді, приблизно 5–6% – у вигляді метаболітів), при цьому період напіввиведення становить 3–5 год.

Тинідазол також швидко і повністю всмоктується при вживанні всередину. Максимальна концентрація препарату в сироватці крові досягається протягом 2 год, а потім вона поступово знижується. Період напіввиведення тинідазолу складає 12–14 год, а з білками плазми крові зв'язується приблизно 12% тинідазолу. При вживанні всередину препарат добре розподіляється у тканинах організму, досягаючи терапевтичних концентрацій, проникає через гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри.

Тинідазол виводиться печінкою і нирками. Дослідження здорових добровольців свідчать, що протягом 5 днів 60–65% дози, що була введена, виводиться нирками, причому 20–25% у незміненому вигляді. Приблизно 5% дози виводиться з випороженнями. Необхідно пам'ятати, що препарат виділяється з грудним молоком протягом 72 год після вживання.

Показаннями для застосування комбінації ципрофлоксацину і тинідазолу (препарат Ципролет А) в гінекологічній практиці є: лікування інфекційних захворювань, спричинених чутливими до складових препаратів бактеріями, включаючи змішані інфекції; інфекції сечовидільної системи: гострий та хронічний пієлонефрит, цистит, ускладнені або рецидивуючі інфекційні захворювання сечовидільної системи; трихомоніаз, гарднерельоз, гонорея, навіть у тих випадках, коли вона спричинена резистентними до інших препаратів гонококами; салпінгіт, аднексит, ендометрит, пельвіоперитоніт, абсцеси малого таза, хірургічні інфекції, інфіковані виразки; тяжкі загальні інфекційні захворювання: септицемія, бактеріємія та інфекції у хворих з пригніченим імунітетом.

Комбінація ципрофлоксацину і тинідазолу (препарат Ципролет А) призначають залежно від клінічної ситуації: з профілактичною метою – перорально по 1 таблетці 2 рази протягом 1 доби; при гострих інфекціях нирок, сечовивідних шляхів, черевної порожнини, при відповідних гінекологічних захворюваннях – по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 7 днів, при хронічних рецидивних інфекціях курс лікування продовжується до 10–14 діб.

Протипоказаннями до застосування комбінації ципрофлоксацину і тинідазолу є підвищена чутливість до складових препаратів, органічні неврологічні порушення, захворювання крові, вагітність, лактація, дитячий вік.

Перевагами в застосуванні комбінації ципрофлоксацину і тинідазолу є її висока ефективність стосовно всіх основних збудників, в тому числі анаеробів, максимальна безпечність і добра переносимість, висока стабільна концентрація у можливих вогнищах інфекції та економічна доцільність [3].

Таким чином, комбінація ципрофлоксацину та тинідазолу (препарат Ципролет А) має високу ефективність щодо лікування широкого кола інфекційних захворювань, в тому числі запальних захворювань жіночих статевих органів. Комбінація ципрофлоксацину і тинідазолу здатна забезпечити значний прогрес у вирішенні складної проблеми поліпрагмазії при лікуванні генітальних інфекцій [1]. При цьому реалізується принцип дбайливого ставлення до пацієнтки і безжального – до бактерій, який поєднує в собі розумну агресивність і економічну доцільність.

Оптимальне медикаментозне забезпечення, потрібне при лікуванні запальних захворювань статевих органів у жінок, впровадження раціональної антибіотикотерапії у вигляді комбінації ципрофлоксацину і тинідазолу (препарат Ципролет А) призводять не лише до поліпшення ефективності лікування, але і до скорочення термінів лікування, зниження частоти рецидивів і пов'язаних з ними додаткових витрат, забезпечує комплаєнс лікаря та пацієнтки.

Оптимізація антибіотикотерапії у комбінації ципрофлоксацину і тинідазолу (препарат Ципролет А) – це реальний шлях до зниження гінекологічної захворюваності.

### Сведения об авторах

**Резниченко Галина Ивановна** – ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69065, г. Запорожье, ул. Дудыкина, 9; тел. (061) 224-36-34

**Резниченко Наталия Юрьевна** – Запорожский государственный медицинский университет, 69000, г. Запорожье, ул. Кирова, 67; тел. (061) 224-36-34

**Потебня Вадим Юрьевич** – ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69065, г. Запорожье, ул. Дудыкина, 9; тел. (0612) 67-05-78

**Плотникова Валентина Николаевна** – ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69065, г. Запорожье, ул. Дудыкина, 9; тел. (061) 224-36-31

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Герасимова Т.В., Голчук Е.Н. Эффективная антибиотикотерапия – современные аспекты применения комбинированных препаратов в практике гинеколога // Здоровье женщины. – 2012. – № 6. – С. 45–49.
2. Ершов Г.В., Бочкарев Д.Н и др. Этиологическая структура и резистентность возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – № 6. – С. 201–203.
3. Косей Н.В. Современные принципы лечения воспалительных заболеваний женских половых органов // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 1 (9). – С. 79–84.
4. Подольский В.В. Репродуктивное здоровье – важная проблема современности // Здоровье женщины. – 2003. – № 1. – С. 100–110.
5. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова – М., 2002. – 189 с.
6. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Современные принципы профилактики и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов в оперативной и неоперативной гинекологии. Методическое пособие. – М., 2005. – 52 с.
7. Яковлев В.П., Падейская Е.Н., Яковлев С.В. Ципрофлоксацин в клинической практике. – М., 2000. – 272 с.
8. Яковлев В.С., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов // Антибиотики и химиотерапия, 2006. – № 7. – С. 15–27.
9. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия. – Т. II. – М., 2003. – 1001 с.
10. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines of obstetriciangynecologists // Obstet Gynecol. – 2005. – Vol. 106, № 4. – P. 871–882.
11. Department of health and human services, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006.
12. Meagher A.K., Forrest A., Dalhoff A., Stass H., Schentag J.J. Novel Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model for Prediction of Outcomes with an Extended-Release Formulation of Ciprofloxacin // Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:2061–2068.
13. Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports August 2006; 4: 55: RR–11.
14. Talan D.A., Klimberg I.W., Nicolle L.E., Song J., Kowalsky S.F., Church D.A. Once daily, extended release ciprofloxacin for complicated urinary tract infections and acute uncomplicated pyelonephritis. J Urol 2004;171:734–739.

*Статья поступила в редакцию 16.07.2014*