

## Глава 16. Нитроимидазолы

Класс нитроимидазолов включает несколько синтетических препаратов — метронидазол, тинидазол, орнидазол, ниморазол, секнидазол (табл. 46), которые характеризуются своеобразным микробиологическим спектром и бактерицидным действием. Они активны против микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу и образовывать восстановленные формы нитроимидазолов, реагирующие с ДНК, извращающие ее структуру и нарушающие в связи с этим синтез белка в микробной клетке.

Нитроимидазолы не действуют на подавляющее большинство аэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Их главное клиническое значение состоит в высокой активности против 1) простейших и 2) неспорообразующих анаэробов (особенно *B. fragilis*). Обладая сходными микробиологическими и фармакокинетическими характеристиками, нитроимидазолы отличаются по длительности действия и как следствие имеют различные режимы дозирования.

### МЕТРОНИДАЗОЛ

Первый введенный в клиническую практику и наиболее часто применяемый нитроимидазол. Известен с конца 1950-х гг., когда впервые был использован для лечения трихомониаза. Является основным антианаэробным препаратом, при чем резистентность к нему анаэробов отмечается крайне редко.

#### Спектр активности

Простейшие: трихомонады, лямблии, лейшмании, амебы, балантидии.  
 Анаэробы: спорообразующие — клостридии (включая *C. difficile*);  
                   неспорообразующие — пептококки; пептострептококки;  
                   фузобактерии; бактероиды (включая *B. fragilis*), в том числе устойчивые к другим антианаэробным препаратам.

*G. vaginalis*.

*H. pylori* (в настоящее время многие штаммы резистентны).

#### Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность составляет 80% и практически не зависит от пищи. При интравагинальном применении в виде таблеток может всасываться на 20–30% (при применении геля абсорбция значительно ниже). При наружном применении практически не всасывается.

Хорошо распределяется в организме, терапевтические уровни определяются в слизистых оболочках и экссудате среднего уха, альвеолярных отростках зубов, плевральном экссудате, желчи, полостях абсцессов печени, тазовых органах (миометрий, фалlopиевые трубы), вагинальном секрете, семенной жидкости. Проходит через ГЭБ, создавая высокие концентрации в СМЖ и полостях абсцессов мозга. Уровень препарата во внутрглазной жидкости составляет  $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$  от концентрации в плазме. Активно секretируется со слюной, желудочным соком и грудным молоком. Проникает через плаценту.

Метаболизируется в печени (один из метаболитов активен против *G. vaginalis*), выводится преимущественно (60–80%) с мочой, частично через ЖКТ. – 6–8 ч, при почечной недостаточности не изменяется.

#### **Нежелательные реакции**

- ♦ Диспептические явления — тошнота, рвота, анорексия, металлический привкус во рту.
- ♦ Гематотоксичность — лейкопения, нейтропения.
- ♦ Нейротоксичность — головная боль, нарушение координации движений, tremor, судороги.
- ♦ Аллергические реакции.
- ♦ Дисульфирамоподобный эффект (метронидазол блокирует альдегиддегидрогеназу в печени и ведет к накоплению ацетальдегида в случае одновременного приема алкоголя). *Меры профилактики:* нельзя употреблять алкоголь в период лечения метронидазолом и в течение 48 ч после его отмены.
- ♦ Флебит, тромбофлебит (при в/в введении).
- ♦ Зуд, жжение во влагалище или вульве, отек вульвы, появление или усиление выделений, учащенное мочеиспускание (при интравагинальном применении).
- ♦ Фотодерматит (при наружном применении).

#### **Лекарственные взаимодействия**

Метронидазол может усиливать эффект непрямых антикоагулянтов.

Активность метронидазола уменьшается при сочетании с индукторами цианохрома P450 (рифампицин и др.) и повышается на фоне применения его ингибиторов (циметидин и др.).

#### **Показания**

- ♦ Анаэробные инфекции различной локализации: интраабдоминальные, тазовые, полости рта, ЦНС и др.
- ♦ Эрадикация *H. pylori* (в сочетании с другими антибиотиками и антисекраторными препаратами).
- ♦ *C. difficile*-ассоциированная диарея, псевдомембранный колит.
- ♦ Розовые угри (внутрь или местно).
- ♦ Протозойные инфекции: трихомониаз, лямблиоз, амебиаз.
- ♦ Периоперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии и гинекологии.
- ♦ Интравагинально — вагинит, бактериальный вагиноз.
- ♦ Наружно — розовые угри, себорейная экзема, периоральный дерматит (при тяжелых поражениях сочетать с системным применением).

#### **Противопоказания**

- ♦ Органические заболевания ЦНС с выраженным клиническими проявлениями.
- ♦ Беременность (I триместр).
- ♦ Кормление грудью.

#### **Дозировка**

##### **Взрослые**

Внутрь — по 0,25 г каждые 8 ч или 0,4–0,5 г каждые 12 ч; при трихомониазе 2 г однократно или по 0,5 г каждые 12 ч в течение 7 дней; для эрадикации

*H. pylori* по 0,5 г каждые 8–12 ч в течение 7 или 14 дней (в зависимости от режима).

В/в капельно (в течение 30–60 мин) — по 0,5 г каждые 8–12 ч; для профилактики 0,5 г за 1 ч до операции в комбинации с антибиотиками, активными против аэробной флоры (цефалоспорины, аминогликозиды, фторхинолоны).

#### Дети

Внутрь и в/в капельно — по 7,5 мг/кг массы тела каждые 8 ч.

### ТИНИДАЗОЛ

#### Отличия от метронидазола:

- ◆ может действовать на некоторые штаммы трихомонад, резистентные к метронидазолу;
- ◆ несколько выше биодоступность (90%);
- ◆ более длительный  $T_{1/2}$  (11–12 ч);
- ◆ применяется только внутрь.

#### Показания

- ◆ Анаэробные инфекции различной локализации: интраабдоминальные, тазовые, полости рта, ЦНС и др.
- ◆ Эрадикация *H. pylori* (в сочетании с другими антибиотиками и антисекраторными препаратами).
- ◆ *C. difficile*-ассоциированная диарея, псевдомембранный колит.
- ◆ Протозойные инфекции: трихомониаз, лямблиоз, амебиаз.
- ◆ Периоперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии и гинекологии.

#### Дозировка

##### Взрослые

Внутрь — в 1-й день 2,0 г в один прием, далее по 1,0 г/сут в 1–2 приема; при трихомониазе 2,0 г однократно; для профилактики 2,0 г за 12 ч до операции.

#### Дети

Внутрь — 50–60 мг/кг массы тела/сут в один прием.

### ОРНИДАЗОЛ

#### Отличия от метронидазола:

- ◆ может действовать на некоторые штаммы трихомонад, резистентные к метронидазолу;
- ◆ несколько выше биодоступность (90%);
- ◆ более длительный  $T_{1/2}$  (12–14 ч);
- ◆ не обладает дисульфирамоподобным эффектом.

#### Показания

Протозойные инфекции: трихомониаз, лямблиоз, амебиаз.

#### Дозировка

##### Взрослые

Внутрь — по 0,5 г каждые 12 ч; при трихомониазе 1,5 г однократно или 1,0 г в сочетании с интравагинальным введением по 0,5 г.

#### Дети

Внутрь — 25–40 мг/кг массы тела/сут в 1–2 приема.

## НИМОРАЗОЛ

### Отличия от метронидазола:

- ♦ более активен в отношении простейших (благодаря образованию двух активных метаболитов);
- ♦ может действовать на некоторые штаммы трихомонад, резистентные к метронидазолу;
- ♦ более короткий  $T_{1/2}$  — 3 ч, но эффект пролонгируется за счет активных метаболитов;
- ♦ применяется только внутрь.

### Показания

- ♦ Протозойные инфекции: трихомониаз, лямблиоз, амебиаз.
- ♦ Язвенно-некротический гингивит.
- ♦ Бактериальный вагиноз.

### Дозировка

#### Взрослые

Внутрь — по 0,5–1,0 г каждые 12 ч; при трихомониазе 2,0 г однократно.

#### Дети старше 3 лет

Внутрь — 15–20 мг/кг массы тела/сут в 2 приема.

## СЕКНИДАЗОЛ

### Отличия от метронидазола:

- ♦ более длительный  $T_{1/2}$  — 25 ч;
- ♦ применяется только внутрь.

### Показания

Протозойные инфекции: трихомониаз, лямблиоз, амебиаз.

### Дозировка

#### Взрослые

Внутрь — 2,0 г однократно непосредственно перед едой; при амебиазе печени — 1,5 г в сутки в один или несколько приемов в течение 5 дней.

#### Дети старше 3 лет

Внутрь — 30 мг/кг массы тела/сут однократно; при амебиазе печени — 30 мг/кг массы тела/сут в один или несколько приемов в течение 5 дней.

Таблица 46

### Препараты нитроимидазолов

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Метронидазол	Бацимекс, Клион, Метровагин, Метрогил, Метрон, Метронидал, Метронидазол, Метронидазол-АКОС, Метронидазол-Альтфарм, Метронидазол МС, Метронидазол Никомед, Метронидазол-УБФ, Нирмет, Розамет, Розекс, Сиптрогил, Трихо-ПИН, Трихопол, Трихосепт, Флагил, Эдгил, Эфлоран	Таблетки по 0,2 г, 0,25 г, 0,4 г и 0,5 г; ампулы, флаконы и пластиковые пакеты с раствором, 5 мг/мл; флаконы по 0,5 г и 3,0 г порошка для приготовления раствора для инфузий; гель 1%; крем 1%; гель вагинальный 1%
Тинидазол	Тинидазол, Тинидазол-Акри	Таблетки по 0,3 г и 0,5 г

Продолжение ⤵

Окончание табл. 46

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Орнидазол	<i>Гайро, Дазолик, Орнидазол, Орнидазол-Веро, Орнидазол-OBL, Орнидазол форте, Орниона, Орнисид, Орнисид форте, Тиберал</i>	Таблетки по 0,25 г и 0,5 г; вагинальные таблетки по 0,5 г
Ниморазол	<i>Наксоджин</i>	Таблетки по 0,5 г
Секнидазол	<i>Тагера</i>	Таблетки по 1,0 г