

УДК

Тинидазол в терапии бактериального вагиноза

Ю.А. Белькова

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

Бактериальный вагиноз – широко распространенное в мире заболевание женской репродуктивной сферы, проявляющееся замещением доминирующих в микрофлоре лактобактерий ассоциацией *Gardnerella vaginalis* и анаэробов, и приводящее к серьезным медико-социальным последствиям.

Тинидазол, 5-нитроимидазол второго поколения, не уступает по эффективности стандартным

средствам терапии бактериального вагиноза, таким как метронидазол и клиндамицин, и обладает лучшей переносимостью по сравнению с метронидазолом, что позволяет рассматривать тинидазол в качестве одного из перспективных препаратов для лечения данного заболевания.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, нитроимидазолы, тинидазол.

Use of Tinidazole in the Treatment of Bacterial Vaginosis

Yu.A. Belkova

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Bacterial vaginosis is a common disease of female genital tract. It is characterised by substitution of lactobacteriae, which are predominant part of normal vaginal flora, with *Gardnerella vaginalis* and anaerobes, and has serious social and medical consequences.

Tinidazole (second generation 5-nitro-imidazole) is at least as effective as standard treatments of bacterial vagi-

nosis, such as metronidazole and clindamycin, and demonstrates better tolerability compared to metronidazole. Therefore, tinidazole may be an option in the treatment of this disease.

Key words: bacterial vaginosis, treatment, nitroimidazoles, tinidazole.

Актуальность проблемы бактериального вагиноза

Бактериальный вагиноз (БВ) является широко распространенным во всем мире заболеванием женской репродуктивной сферы, который проявляется замещением доминирующих в микрофлоре лактобактерий ассоциацией *Gardnerella vaginalis* и анаэро-

бов (*Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Atopobium vaginae* и др). По данным Всемирной организации здравоохранения распространенность БВ в мире варьирует от 5% до 50% в зависимости от географического региона, возрастной и социальной принадлежности. По данным отечественных авторов БВ страдают 17–19% женщин в группах планирования семьи, 24–37% среди лиц, находящихся на лечении от венерических заболеваний, и 15–37% беременных женщин [1].

Основным клиническим проявлением БВ являются характерные выделения из влагалища, как правило, не сопровождающиеся субъективными ощущениями. Необходимо отметить, что до 50%

Контактный адрес:

Юлия Андреевна Белькова

Эл. почта: Yuliya.Belkova@antibiotic.ru

случаев заболевания протекают асимптомно [2]. В то же время, несмотря на относительно легкое течение, БВ является серьезной медицинской и социальной проблемой, так как сказывается на репродуктивном здоровье женщины, а при возникновении в период беременности и здоровье ребенка [3] и предрасполагает к заражению рядом инфекций, передающихся половым путем [1].

В диагностике БВ используют критерии, предложенные R. Amsel. Наличие трех из приведенных ниже признаков считается достаточным для постановки диагноза: 1) жидкие гомогенные белые с сероватым оттенком выделения из влагалища; 2) pH выделений из влагалища $>4,5$; 3) выявление не менее 20% «ключевых» клеток в мазке из влагалища; 4) положительный аминотест – появление специфического «рыбного» запаха при добавлении к выделениям из влагалища 10% раствора гидроксида калия. Диагностическим признаком БВ является также выявление характерных бактериальных морфотипов в мазке из влагалища, окрашенном по Граму (критерий по Nugent: 4–6 – промежуточное значение, ≥ 6 – БВ; критерий Hay/Ison: 2 – промежуточное значение, 3 – БВ) [4, 5].

Проведение культурального исследования для выделения *G. vaginalis* считается нецелесообразным, однако выявление ДНК микроорганизма (Affirm™ VP III, Vecton Dickinson) в ряде случаев используется в качестве вспомогательного метода диагностики. Для быстрой диагностики БВ может применяться OSOM® BVBlue (Genzyme Corporation) – тест на выявление повышенной активности в отделяемом влагалища сиалидазы – фермента, продуцируемого *G. vaginalis*, а также представителями *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. и *Mobilincus* spp. Нельзя не отметить, что, хотя многие лабораторные методы диагностики БВ основываются на выявлении *G. vaginalis*, данный микроорганизм определяется почти у 50% здоровых женщин, что не позволяет рассматривать его в качестве специфичного для БВ [2].

Антибактериальная терапия является основным методом лечения БВ и обладает достаточно высокой эффективностью. Препаратами выбора в терапии БВ согласно как отечественным, так и зарубежным рекомендациям являются метронидазол и клиндамицин в формах для перорального и интравагинального введения [2, 6–8]. В качестве альтернативных средств рассматриваются другие препараты группы нитроимидазолов, в частности тинидазол. Данный препарат вот уже несколько лет входит в рекомендации ВОЗ [6], рекомендации Британской ассоциации по борьбе с инфекциями, передающимися половым путем, и ВИЧ-инфекцией

[2], а также в отечественные рекомендации по лечению БВ [8]. Недавно тинидазол получил одобрение Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (FDA) для использования при указанном заболевании.

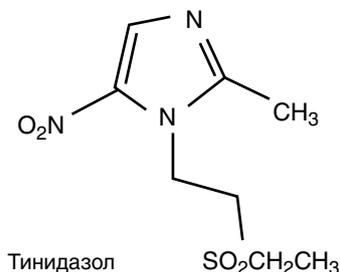
Особенности фармакодинамики и фармакокинетики тинидазола в сравнении с метронидазолом

Тинидазол является синтетическим антипротозойным и антибактериальным препаратом второго поколения группы 5-нитроимидазолов. По химической структуре он представляет собой 1-[2-(этилсульфонил)этил]-2-метил-5-нитроимидазол (рисунок).

Бактерицидный эффект тинидазола, как и других препаратов данной группы, обусловлен образованием под действием редуктаз микроорганизмов веществ, способных повреждать ДНК. Наличие в молекуле тинидазола дополнительной этилсульфонильной группы способствует быстрому развитию эффекта и обеспечивает более высокую активность препарата *in vitro* по сравнению с метронидазолом. Спектр активности тинидазола охватывает не только простейшие (трихомонады, лямблии, лейшмании, амёбы, балантидии), но и спорообразующие и неспорообразующие анаэробные бактерии (кlostридии, бактероиды, фузобактерии, пептострептококки) и микроаэрофилы (в том числе *G. vaginalis*), принимающих участие в развитии БВ. В то же время тинидазол не оказывает подавляющего влияния на естественную микрофлору влагалища [9].

Резистентность к препарату является относительно редкой. Так, тестирование *in vitro* 470 изолятов из влагалища женщин, страдавших БВ, не выявило резистентных как к метронидазолу, так и к тинидазолу штаммов [10]. По результатам другого исследования, уровень резистентности влагалищной микрофлоры страдавших БВ женщин к клиндамицину достигал 17% и значительно повышался на фоне терапии, тогда как для метронидазола данный показатель не превышал 1% [11]. Все вышесказанное позволяет говорить о не меньшей активности тинидазола по сравнению с метронидазолом в отношении микроорганизмов, ответственных за развитие БВ.

Преимуществом тинидазола над метронидазолом является более высокая пиковая концентрация при пероральном приеме и длительный период полувыведения, что обеспечивает стабильные концентрации препарата в организме (таблица). При системном введении тинидазол создает более высокие концентрации в тканях женской репродуктивной системы по сравнению с метронидазолом,



Химическая структура тинидазола в сравнении с метронидазолом.

однако при интравагинальном введении биодоступность препарата значительно уступает таковой для метронидазола [9, 12]. Еще одним преимуществом тинидазола является лучшая переносимость, в том числе менее выраженная гастротоксичность [9, 13].

Клинические результаты применения тинидазола при бактериальном вагинозе

Предпринятые в последние годы сравнительные рандомизированные клинические исследования эффективности использования тинидазола в терапии БВ, хотя и являются единичными, показывают не меньшую, а в отдельных случаях большую эффективность препарата по сравнению со стан-

дартными средствами терапии заболевания на фоне значимо лучшей переносимости [13].

Так, пероральная терапия пациенток с БВ метронидазолом и тинидазолом в дозе 2 г однократно сопровождалась 79% и 92% клинической эффективностью соответственно [14]. По результатам другого рандомизированного клинического исследования, включавшего 75 пациенток с указанной патологией, однократный прием тинидазола в дозе 2 г перорально превосходил по эффективности интравагинальное введение 2 таблеток метронидазола по 400 мг в течение 5 дней (97% vs. 84% соответственно), хотя различия между группами не были статистически достоверными [15].

В ходе еще одного многоцентрового рандомизированного слепого контролируемого исследования, включавшего 64 пациенток с БВ, использование тинидазола однократно в дозе 2 г в комбинации с влагалищным гелем, создающим кислую реакцию среды, показало более высокую эффективность по сравнению с интравагинальным введением 2% крема клиндамицина в течение 7 дней. Так, хотя к концу 1-й недели наблюдения клиническая эффективность обоих режимов терапии была сопоставимой и составляла 84%, к 4-й неделе наблюдения данный показатель достигал 94% у пациенток, получавших терапию тинидазолом, по сравнению с 77% у пациенток, получавших терапию клиндамицином. Микробиологическая эффективность составила 81 и 59% соответственно [16].

Режим дозирования тинидазола при бактериальном вагинозе

Рекомендуемая доза тинидазола для лечения БВ у взрослых небеременных женщин составляет 2 г внутрь однократно [2, 6, 8] или 500 мг 2 раза в сутки

Сравнительная характеристика фармакокинетики тинидазола и метронидазола при различных путях введения [12]

Препарат	C_{max} , мкг/мл	t_{max} , ч	ПФК, мкг·ч/мл	$t_{1/2}$, ч
Инфузионный путь введения (500 мг/20 мин)				
Метронидазол	9,4±0,5	–	106,9±10,7	7,9±0,6
Тинидазол	7,5±1,2	–	175,8±12,7	14,0±0,7
Пероральный путь введения (500 мг)				
Метронидазол	9,0±0,5	1,9±0,2	122,2±10,3	8,9±0,6
Тинидазол	10,1±0,6	1,6±0,2	216,8±15,0	14,7±0,7
Интравагинальный путь введения (500 мг)				
Метронидазол	1,9±0,2	7,7±1,6	31,0±5,0	Нд
Тинидазол	1,0±0,2	8,7±1,2	22,6±3,3	Нд

Примечание: C_{max} – пиковая концентрация, t_{max} – время достижения пиковой концентрации, ПФК – площадь под фармакокинетической кривой, $t_{1/2}$ – период полувыведения, Нд – нет данных.

в течение 5 суток [6]. При этом было показано, что использование препарата в более низких дозах в течение нескольких суток превосходит по эффективности его однократный прием. Так, прием тинидазола в дозе 1 г в сутки в течение 5 дней сопровождался клинической эффективностью в 36,8% случаев, тогда как при его приеме по 2 г в сутки в течение 2 суток данный показатель не превышал 27,4% ($p < 0,001$). COMPLAINTNESS и переносимость обоих режимов терапии значимо не различались [17].

Рекомендуется принимать тинидазол вместе с едой для уменьшения риска развития нежелательных лекарственных реакций со стороны желудоч-

но-кишечного тракта, а также избегать употребления алкогольных напитков в течение всего курса терапии и в последующие 3 дня [2].

Заключение

Как показывают результаты рандомизированных контролируемых исследований, тинидазол не уступает по эффективности стандартным средствам терапии БВ, таким как метронидазол и клиндамицин, и обладает лучшей переносимостью по сравнению с метронидазолом, что позволяет рассматривать данный препарат в качестве перспективных препаратов для лечения данного заболевания.

Литература

1. Кудрявцева Л.В., Ильина Е.Н., Говорун В.М., Минаев В.И., Зайцева С.В., Липова Е.В. и соавт. Бактериальный вагиноз. Пособие для врачей. Москва; 2001.
2. National Guideline for the Management of bacterial Vaginosis (2006). Clinical Effectiveness Group. British Association for Sexual Health and HIV. Available from: http://www.bashh.org/guidelines/2006/bv_final_0706.pdf
3. Ralph S.G., Rutherford A.J., Wilson J.D. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *BMJ* 1999; 319:220-3.
4. Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29:297-301.
5. Ison C.A., Hay P.E. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect* 2002; 78:413-5.
6. Sexually transmitted and other reproductive tract infections. World Health Organization; 2005.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm. Rep.* 2006; 55:1-94.
8. Кубанова А.А., ред. Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и заболеваний кожи. Протоколы ведения больных, лекарственные средства. Москва: ГЭОТАР-МЕД; 2003.
9. Osborne N.G. Tinidazole. *J of Gynecol Surg* 2004, 20:71-3.
10. Austin M.N., Meyn L.A., Hillier S.L. Susceptibility of vaginal bacteria to metronidazole and tinidazole. *Anaerobe* 2006; 12:227-30.
11. Beigi R.H., Austin M.N., Meyn L.A., Krohn M.A., Hillier S.L. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1124-9.
12. Mattila J., Männistö P.T., Mäntylä R., Nykänen S., Lamminsivu U. Comparative pharmacokinetics of metronidazole and tinidazole as influenced by administration route. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983 May; 23:721-725.
13. Nailor M.D., Sobel J.D. Tinidazole for bacterial vaginosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5:343-8.
14. Mohanty K.C., Deighton R. Comparison of 2 g single dose of metronidazole, nimorazole and tinidazole in the treatment of vaginitis associated with *Gardnerella vaginalis*. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19:393-9.
15. Schindler E.M., Thamm H., Ansmann E.B., Sarnow E., Schindler A.E. Treatment of bacterial vaginitis. Multicenter, randomized, open study with tinidazole in comparison with metronidazole. *Fortschr Med* 1991; 109:138-40.
16. Milani M., Barcellona E., Agnello A. Efficacy of the combination of 2 g oral tinidazole and acidic buffering vaginal gel in comparison with vaginal clindamycin alone in bacterial vaginosis: a randomized, investigator-blinded, controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 109:67-71.
17. Livengood C.H., Ferris D.G., Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Soper D.E., Nyirjesy P., et al. Effectiveness of two tinidazole regimens in treatment of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110:302-9.