

Е. А. Осмаловская

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Нитроимидазолы в эрадикационной терапии гастродуоденальной патологии у детей

Актуальность проблемы

С каждым годом распространенность паразитарных болезней в человеческой популяции возрастает, при этом преобладают так называемые кишечные паразиты, к числу которых относят лямблии.

В развитых странах лямблиоз регистрируется в $2,8 \times 10^8$ случаев инфекций в год [1]. В Азии, Африке и Латинской Америке около 200 млн людей имеют клинические проявления лямблиоза и около 500 тыс. случаев регистрируют каждый год. Инвазивность детей лямблиями, по данным ВОЗ, составляет 15–20 %. В России ежегодно регистрируют более 130 тыс. случаев лямблиоза, 70 % из них приходится на детей младше 14 лет. Пораженность лямблиозом детей, посещающих детские учреждения, достигает 35 % [2].

Более 70 % взрослого населения и 40 % детей в России инфицировано *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). В педиатрической практике хронические гастродуодениты ассоциируются с *H. pylori* в 76 % случаев. Доказано, что у взрослого населения с инфекцией *H. pylori* связано 92 % случаев язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, 70 % случаев — язвенной болезни желудка, более 50 % случаев рака желудка [3].

Сочетание колонизации слизистой оболочки желудка *H. pylori* и слизистой оболочки тонкой кишки (в том числе двенадцатиперстной) лямблиями ухудшает течение и прогноз заболеваний гастродуоденальной зоны у детей, при этом резко снижается эффект эрадикационной терапии. Изучение эффективности лечения как при моноинфекции гастродуоденальной зоны *H. pylori* или лямблиями, так и при двойном инфицировании необходимо для успешной терапии.

Анализ используемых препаратов

Целенаправленный поиск эффективного препарата для лечения лямблиоза ведется с 1975 г. До настоящего времени в зарубежной практике в качестве противоямблиозных использовали более 40 средств, при этом лямблиоцидная активность была описана у грудного молока, муцина, прополиса и экстрактов многих растений (*Sennavillosa*, *Rutachalepensis*, *Dorsteniacontrajerva*, *Helianthenumglomeratum*), и даже ядов змей (*Bothropsjararaca*, *Crotalusdurissusterrificus*).

В России в качестве противоямблиозных в настоящее время применяют Тинидазол (Фазжин, Тиниба), Метронидазол (Трихопол, Флагил, Клион), Орнидазол (Гайро, Дазолик, Тиберал), Ниморазол (Наксоджин), Фуразолидон, Нифурател (Макмирор), Тенонитрозол (Атрикан), сахаромиды *Boulardii* (Энтерол). Из них сочетанное антихеликобактерное и антилямблиозное действие оказывают Тинидазол, Орнидазол, Метронидазол, Нифурател, а кроме того, эти препараты разрешены к применению у детей.

Первым используемым препаратом стал Метронидазол, который был синтезирован в 1957 г., а в 1962 г. Дарбон с коллегами доказали его эффективность при лечении лямблиоза [4]. Для оценки противоямблиозной активности Метронидазола было осуществлено 9 клинических рандомизированных исследований [5]. Кроме того, Метронидазол вошел в трехкомпонентную схему лечения хеликобактериоза. Долгое время он был одним из самых популярных, доказанно эффективных и доступных препаратов. Но его массовое применение в популяции, в том числе в хирургической и гинекологической

практике, способствовало формированию резистентности лямблий к Метронидазолу и обеспечило необходимость поиска альтернативных препаратов.

Свойства производных нитроимидазола

Препараты группы 5-нитроимидазола (5-НИМЗ) — высокоактивные антимикробные препараты широкого спектра действия для системного лечения инфекций, вызванных облигатными анаэробными бактериями, и ряда инфекционных заболеваний, вызванных простейшими.

Большинство активных препаратов, применяющихся в клинической практике, обязательно имеет нитрогруппу в положении 5-го имидазольного цикла, а некоторые различия в их биологических свойствах связаны с модификацией структуры заместителей в положениях 1-го и 2-го циклов. Структура этих заместителей определяет различие в физико-химических свойствах препаратов и, соответственно, особенности их действия. Препараты практически не различаются между собой по спектру и степени активности, а некоторые отличия обусловлены фармакокинетическими и некоторыми фармацевтическими особенностями (в частности, по взаимодействию с алкоголем) и их лекарственными формами. Все препараты группы 5-НИМЗ — плохо растворимые соединения, что затрудняет разработку инъекционных лекарственных форм. Вместе с тем, высокая биодоступность и оптимальное распределение в организме позволяют успешно применять 5-НИМЗ для системного действия перорально.

Наиболее широкое применение в медицинской практике, исходя из антимикробных и оптимальных фармацевтических и токсических особенностей, получили три препарата: Метронидазол (МДЗ), Тинидазол (ТДЗ) и Орнидазол (ОДЗ).

Антимикробная активность к облигатным анаэробным микроорганизмам, микроаэрофилам и возбудителям протозойных инфекций

Нитроимидазолы активны против большинства грамположительных и грамотрицательных облигатных анаэробных бактерий, спорообразующих и неспорообразующих, а также в отно-

шении анаэробных кокков. Очень высокую активность в отношении неспорообразующих и спорообразующих анаэробов проявляет Орнидазол: диапазон минимальной подавляющей концентрации для этого 5-НИМЗ составляет 0,1–1,6 мг/л [5, 6].

В соответствии с активностью в отношении анаэробных бактерий, МДЗ, ТДЗ и ОДЗ проявляют высокую эффективность при лечении анаэробной инфекции. Шире всего в клинической практике применяют МДЗ, хотя два других препарата не менее эффективны [6].

Важным свойством МДЗ, ТДЗ и ОДЗ является активность в отношении микроаэрофила *H. pylori* — диапазон минимальной подавляющей концентрации от 0,125 до 32 мг/л. Активность 5-НИМЗ в отношении *H. pylori* оказалась весьма важной для эрадикации этого микроорганизма при комбинированной терапии язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, лимфомы желудка [7].

Среди возбудителей протозойных инфекций к 5-НИМЗ чувствительны *Trichomonas* spp., *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Lamblia intestinalis*), *Balantidium coli*, некоторые штаммы *Leishmania* spp. Активность препаратов высокая и находится в пределах МПК 0,3–6 мг/л. Более устойчивы штаммы *Giardia lamblia*. МДЗ обеспечивает гибель трофозоидов *G. lamblia* в концентрациях от 1 до 50 мг/л.

Механизм антимикробного действия

Нитроимидазолы являются препаратами с бактерицидным и противопротозойным действием и относятся к ДНК-тропным соединениям с избирательной активностью к микроорганизмам, имеющим ферментные системы-нитроредуктазы, способные восстанавливать нитрогруппу. Эти препараты, в отличие от большинства других антимикробных агентов, проявляют свое действие только после трансформации в клетках бактерий или простейших. Нитроредуктазы катализируют процесс взаимодействия в микробной клетке белков группы ферридоксина с нитросоединениями. В результате действия нитроредуктаз в клетке образуются активные метаболиты 5-НИМЗ, которые оказывают бактерицидное и противопротозойное действие. Мишенью этих метаболитов являются ДНК- и РНК-клетки, а также клеточные белки. Ак-

тивные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке. Этот процесс одновременно сопровождается образованием свободных радикалов, которые также оказывают повреждающее действие на ДНК.

Рассматривают следующие четыре стадии антимикробного действия 5-НИМЗ:

- проникновение препарата в микробную клетку;
- восстановление нитрогруппы 5-НИМЗ под действием ферментных систем микробной клетки;
- антимикробное действие восстановленных продуктов и действие свободных радикалов;
- выведение из клетки образовавшихся внутриклеточно продуктов трансформации;
- быстрое бактерицидное /противопротозойное действие.

Лекарственная резистентность, ее механизмы и клиническое значение

У микроорганизмов может вырабатываться лекарственная резистентность к 5-НИМЗ. Развитие устойчивости связано, в первую очередь, со снижением активности нитроредуктаз микробной клетки и, соответственно, со снижением внутриклеточной биотрансформации препаратов. В результате, снижается образование комплексов с ДНК, образование свободных радикалов и концентрация цитотоксических продуктов метаболизма. Развитие устойчивости к 5-НИМЗ, так же как и к другим антимикробным препаратам, может быть связано и с нарушением транспортных систем клетки (снижение проницаемости клеточной стенки у анаэробов и микроаэрофилов и клеточной оболочки у протозоа), включая феномен выброса. Частота развития резистентности к МДЗ, ТДЗ, ОДЗ и другим препаратам этой группы и уровень этой устойчивости существенно различаются в зависимости от вида микроорганизма и эффективности примененных доз и схем лечения.

Наибольшее клиническое значение имеет развитие устойчивости к 5-НИМЗ, в частности к МДЗ и ТДЗ, у *H. pylori*. Эти два препарата чаще всего, наряду с ингибиторами протонной помпы (ИПП), макролидами (Кларитромицином), Амоксициллином или Тетрациклином, применяют в комплексной терапии язвенной болезни желудка для элиминации возбудителя.

Мониторинг чувствительности *H. pylori* к МДЗ и Кларитромицину на протяжении пяти лет показал значительный рост резистентности к МДЗ. В 1991 г. выделяли 9 %, а в 1995 г. — уже 26,6 % штаммов, устойчивых к МДЗ. При этом значительно медленнее нарастала устойчивость к Кларитромицину. В другом исследовании за тот же период частота выделения устойчивых штаммов к МДЗ возросла с 22 до 55,3 % [8].

Резистентность к *H. pylori* имеет региональные особенности и географические вариации. Так, по данным на 2006 г., максимальная устойчивость отмечена в Заире (84 %), минимальная — в Нидерландах (6,4 %); в США, для сравнения, она составляет 24 %, в России — около 40 %.

H. pylori выживают при pH 4–6 и хорошо размножаются при pH 6–8, поэтому в схему лечения были включены ИПП, которые повышают pH, увеличивая чувствительность *H. pylori* к антибиотикам; кроме того, снижается объем желудочного секрета и повышается концентрация антибиотиков. Также ИПП обладают собственной антихеликобактерной активностью.

Фармакокинетика

5-НИМЗ характеризуются оптимальными фармакокинетическими свойствами. Важными являются высокая биодоступность препаратов в пределах 80–100 % и быстрое всасывание при пероральном применении. Это исключает необходимость парентерального введения, которое обычно применяют только при тяжелых формах анаэробной инфекции или смешанной аэробно-анаэробной [6]. Препараты этой группы незначительно связываются с белками плазмы (на 10–20 %), имеют большой объем распределения, хорошо проникают в жидкости и ткани организма и обеспечивают высокие тканевые концентрации. Кроме того, 5-НИМЗ активно секретируются слюной и желудочным соком, что учитывается при лечении гастроудоденальной патологии.

При одновременном применении 5-НИМЗ с индукторами микросомальных ферментов (Фенобарбитал, Рифампицин) концентрация 5-НИМЗ в крови и тканях снижается, при совместном применении с ингибиторами микросомальных систем печени, в частности с блокаторами H_2 -рецепторов (Ранитидин), — повышается.

МДЗ, ТДЗ, Секнидазол, Ниморазол ингибируют в организме фермент альдегидрогеназу и поэтому несовместимы с алкоголем, так как вызывают дисульфирамподобные реакции. Орнидазол не влияет на активность альдегидрогеназы, поэтому он совместим с алкоголем, что очень важно для сохранения качества жизни пациентов (включая предотвращение нежелательных последствий при приеме препаратов подростками), а также важно при одновременном использовании спиртосодержащих препаратов.

Расчет терапевтической дозы

При назначении 5-НИМЗ в лечении лямблиоза возможно проведение коротких 1–2-дневных курсов, в то время как при его сочетании с *H. pylori* продолжительность их приема достигает 10 дней (табл. 1). Кроме того, необхо-

димо учитывать функциональные резервы почек и печени (табл. 2).

Выбор терапии

Среди средств из группы 5-НИМЗ следует отдать предпочтение препарату Гайро (Орнидазол, Дазолик, Орнисид, Тиберал) благодаря наличию ряда преимуществ по сравнению с другими препаратами:

- максимальная активность в отношении анаэробов;
- наличие минимальной подавляющей концентрации;
- минимальная суточная доза;
- отсутствие ингибирования альдегидрогеназы.

В отношении препарата «Гайро» был проведен ряд клинических апробаций. При включении Гайро в терапию лямблиоза показана его эффективность у 97,2 % детей при суточ-

Дозы 5-НИМЗ и схемы назначения для взрослых больных и детей в зависимости от этиологии инфекции

Таблица 1

Препарат	Форма выпуска	Суточная доза для детей до 12 лет	Суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет	Курс при лямблиозе	Курс при сочетании лямблиоза с <i>H. pylori</i>
Метронидазол	Табл. 250 мг	15 мг/кг·сут (в 2 приема). Детям до года — по 125 мг/сут, 2–4 лет — 250 мг/сут, 5–8 лет — 375 мг/сут, старше 8 лет — по 500 мг/сут (в 2 приема)	100 мг/сут (в 2 приема) или 500 мг 2 раза/сут	Детям — 5 дней, взрослым — 5–7 дней	7 дней
Тинидазол	Табл. 500 мг	50–75 мг/кг·сут (в 2–3 приема)	2 г/сут (однократно)	1–2 дня	5–10 дней
Орнидазол	Табл. 500 мг	При массе менее 35 кг — 40 мг/кг·сут; при массе более 35 кг — 1,5 г/сут (однократно)	1,5 г/сут (однократно)	1–2 дня	5–10 дней

Изменение дозировок 5-НИМЗ при курсовом лечении в зависимости от состояния функции почек (клиренс креатинина) и печени, % от рекомендуемой дозы

Таблица 2

Препарат	>50 мл/мин	10–50 мл/мин	<10 мл/мин	Цирроз печени
Метронидазол	100 % через 6–8 ч	100 % через 6–8 ч	50 % через 6–8 ч	Снижение дозы
Тинидазол	100 % через 12 ч	100 % через 12 ч	100 % через 12 ч	—
Орнидазол	100 % через 24 ч	100 % через 24 ч	100 % через 24 ч	Снижение дозы

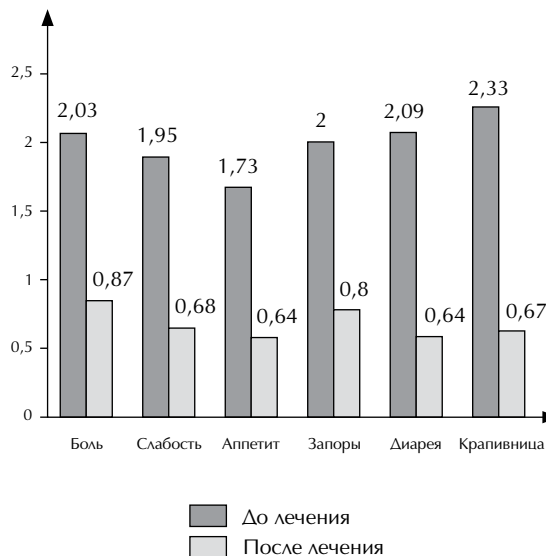
Примечание. Снижение функции печени не оказывает существенного влияния на фармакокинетику однократной дозы

ной дозе 1,5 г в течение двухдневного курса (Н. Б. Волошина, И. М. Романовская, МУЗ КБ № 7, Новосибирск), также была отмечена положительная клиническая динамика основных симптомов (*рисунок*).

При проведении исследования в Южном федеральном округе также получен положительный результат у 95 % детей (В. Г. Назаретян, Е. В. Михайленко, Краснодар). Кроме того, отечественными учеными ведется работа (в том числе с разработкой альтернативных схем лечения) по применению Гайро в терапии гастродуоденальной патологии, ассоциированной с лямблиозом в сочетании с *H. pylori* (А. С. Волков, А. А. Яковлев, кафедра гастроэнтерологии и эндоскопии с курсом клинической фармакологии ФПК и ППС РостГМУ).

Выводы

Таким образом, препарат «Гайро» при приеме в терапевтических дозах показал высокую эффективность и хорошую переносимость в лечении как изолированного лямблиоза, так и при его сочетанном инфицировании с *H. pylori*. Можно также говорить, что препарат не приводит к серьезным осложнениям со стороны желудочно-кишечного тракта. Его клинические



Динамика основных симптомов у пациентов в ходе лечения препаратом «Гайро» (трехбалльная система оценки), различия достоверны ($p=0,0001$)

испытания продемонстрировали низкую частоту побочных эффектов. Все это позволяет рекомендовать Гайро в эрадикационной терапии гастродуоденальной патологии у детей.

Литература

1. Lane S., Lloyd D. Current trends in research into the waterborne parasite *Giardia* // Crit. Rev. Microbiol. 2002. Vol. 28. № 2. P. 123–147.
2. Рябчук Ф. Н., Пирогова З. И. Оптимизация эрадикационной терапии у детей с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с хеликобактериозом и лямблиозной инвазией // В сб.: Высокотехнологичные и инновационные методы диагностики и лечения социально-значимых заболеваний в гастроэнтерологии. Ростов н/Д: ЮНЦ РАН, 2009. С. 241–246.
3. Новикова В. П., Калинина Е. Ю., Шабалов А. М., Осмаловская Е. А. Лямблиоз: Учеб. пособие для врачей. СПб.: ИнформМед, 2010.
4. Падейская Е. Н. 5-Нитроимидазолы — антимикробные препараты для лечения бактериальных и протозойных инфекций // Consilium Medicum. 2004. Т. 6. № 1. С. 1–16.
5. Busatti H. G., Santos J. F., Gomes M. A. The old and new therapeutic approaches to the treatment of giardiasis: Where are we? // Biologics: Targets & Therapy. 2009. № 3. P. 273–287.
6. Падейская Е. Н. Препараты группы 5-нитроимидазола для лечения анаэробных и протозойных инфекций // Инфекции и антимикробная тер. 2000. Т. 2. № 4. P. 110–116.
7. Исаков В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз. М.: Медпрактика, 2003.
8. Gillen D., Wirz A. A., McColl K. E. Helicobacter pylori eradication releases prolonged increased acid secretion following omeprazole treatment // Gastroenterology. 2004. № 126. P. 980–988.