

## Секнидокс в амбулаторной практике лечения урогенитальных инфекций

Е.Н. Носенко

Одесский национальный медицинский университет

В микробиоме влагалища женщины репродуктивного возраста выявлено 282 флотипа микроорганизмов (J. Ravel et al., 2011). Флотипы индигенной флоры (флоры, постоянно присутствующей в организме человека) не идентичны у разных индивидуумов и различных этнических групп. Микробиота влагалища сохраняет стабильность в условиях разнородных химических и корпускулярных потоков, пронизывающих муцин вдоль и поперек (при половой жизни, использовании внутривлагалищных средств, беременности и т.д.). Такая организация обеспечивает ее физиологическую и функциональную стабильность, колонизационную резистентность, и, следовательно, является залогом конкурентного выживания в экологической нише. Уровни микроорганизмов в микробиоценозе влагалища в норме динамично меняются в течение менструального цикла (Srinivasan S. et al., 2010).

Индигенные микроорганизмы, входящие в состав вагинального микробиома, являются **анаэробами**, факультативными или облигатными.

Основным представителем индигенной флоры влагалища, играющим решающую роль в колонизационной резистентности вагинальной микробиоты у большинства женщин репродуктивного возраста, являются факультативные анаэробы класса Bacilli – Lactobacillus spp., которые могут жить как в кислородной, так и в бескислородной среде. Очень редко избыточное размножение лактобацилл и снижение вагинального pH менее 3,5 может привести к развитию цитолитического вагиноза.

Из других представителей **факультативных анаэробов** наиболее часто встречаются микроорганизмы класса Gammaproteobacteria – Enterobacterium spp. и класса Bacilli – Streptococcus spp. и Staphylococcus

spp. Условно, среди клиницистов, факультативные вагинальные анаэробы называют аэробами. При избыточном размножении они могут быть причиной аэробного вагинита, который характеризуется увеличением количества лейкоцитов  $> 20$  в п/зр, макрофагов, эпителиальных клеток; выраженным фагоцитозом и воспалительной реакцией слизистой.

**Облигатные вагинальные анаэробы** живут только в бескислородной среде. Основными их представителями в вагинальной микробиоте являются микроорганизмы класса *Actinobacteria* – *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Corynebacterium* spp. и *Atopobium vaginae*; класса *Bacteroidia* – *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp.; класса *Clostridia* – *Eubacterium* spp., *Veillonella* spp., *Megasphaera* spp., *Dialister* spp., *Clostridium* spp., *Lachnobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp.; класса *Fusobacteria* – *Sneathia* spp., *Leptotrichia* spp. Избыточное размножение облигатных вагинальных анаэробов ассоциировано с бактериальным вагинозом.

Бактериальный вагиноз (по определению CDC, 2015) — это полимикробный клинический синдром, возникающий в результате замены нормальных, продуцирующих перекись водорода, *Lactobacillus* spp. во влагалище на высокую концентрацию анаэробные бактерии например, *Prevotella* spp. и *Mobiluncus* spp., *G. vaginalis*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma* и многочисленные привередливые при культивации или некультивируемые анаэробы. Наиболее распространённым маркерным микроорганизмом бактериального вагиноза является *Gardnerella vaginalis*. Она не только самый распространённый, но и самый патогенный из всех ассоциированных с бактериальным вагинозом микроорганизмов ввиду возможности образования биоплёнок, способности к адгезии, продукции цитотоксинов (в т.ч. вагинолизина), угнетающих лейкоциты. Развитие бактериального вагиноза не сопровождается увеличением количества лейкоцитов во влагалищной среде.

К группе условно-патогенных индигенных обитателей влагалища также относятся микроорганизмы группы молликутов - *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* и класса *Ascomycetes* (*Candida* spp.).

Гормональная стимуляция ведет к интенсивному отшелушиванию влагалищного эпителия и повышенной активности шеечных желез, образованию белей. Такие бели, связанные с гормональными факторами, часто называют физиологическими, поскольку об истинном воспалении в этом случае говорить нельзя. Физиологическая десквамация эпителия и физиологические бели играют важную защитную роль, так как обеспечивают механическое удаление бактериальной пленки из влагалища. В норме физиологические бели составляют до 2 мл отделяемого в сутки.

Патологические вагинальные выделения чаще всего ассоциируются с бактериальным вагинозом, аэробным вагинитом, трихомониазом и кандидозом, развивающимися по отдельности или, чаще, в различных сочетаниях. Заболевания, вызванные смешанной инфекцией, характеризуются более длительным течением, часто рецидивируют, дольше лечатся.

Основными факторами, влияющими на колонизацию вагинального биотопа, являются возраст, фаза менструального цикла, нарушения местного иммунитета, недостаточность факторов местной резистентности, обусловленной врожденными качествами эпителиоцитов влагалища; эндокринные заболевания (не- и субкомпенсированный сахарный диабет, ожирение, патология щитовидной железы и др.); фоновые гинекологические заболевания; характер репродуктивной функции; половая активность; применения контрацептивов; прием антибактериальных препаратов; состояние микрофлоры кишечника; частота и характер гигиенических процедур; лучевая и химиотерапия; эмоциональный статус и др.

Начиная с 60-х годов прошлого века и по настоящее время для лечения анаэробной инфекции наиболее часто применяют препараты группы 5-нитроимидазолов, синтетических низкомолекулярных соединений, содержащих нитрогруппу ( $\text{NO}_2$ ) в положении 5-го имидазольного цикла. Впервые антипротозойная активность у нитроимидазолов была установлена в 1956 г. у соединения под названием "азомицин", который представлял собой

2-нитроимидазол. Первый препарат группы 5-нитроимидазола «вышел в свет» в 1959 г.. (С. Casar, L. Julou) - гидрокси-2-этил-1-метил-2-нитро-5-имидазол, получивший название Флагил или метронидазол. В дальнейшем были синтезированы аналогичные препараты: Клион, Трихопол, Метрогил и др. С целью повышения эффективности и уменьшения побочных явлений, отмечаемых при лечении, в последние годы были созданы новые производные 5-нитроимидазола: орнидазол, содержащий хлорметилловую группу, тинидазол, включающий этиловую группу, секнидазол, содержащий диметилловую группу и другие (рис. 1). На сегодня группа нитроимидазолов многочисленна и прочно завоевала фармацевтический рынок.

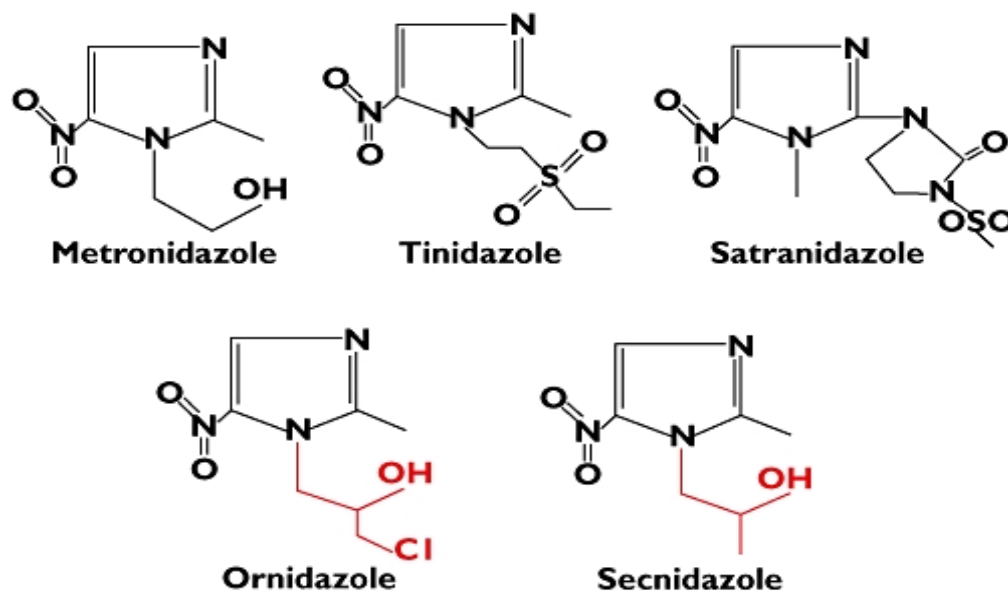


Рис. 1 Химическая структура различных 5-нитроимидазолов.

Имидазолы проявляют активность в отношении *Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp, *Clostridium difficile*, *Eubacterium* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Helicobacter pylori*. Кроме того, имидазолы оказывает действие на простейших (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*, *Leishmania*). Действующее вещество имидазол достигает очага возбудителя, не вредит палочке Додерлейна и не активно по отношению к *Candida albicans*.

Подробное изучение биологических и антимикробных свойств 5-нитроимидазолов установило их высокую активность в отношении облигатных анаэробов.

Наибольшее значение имеет их активность в отношении бактериоидов, в первую очередь в отношении *Bacteroides fragilis*, и различных представителей *Clostridium* spp. По действию на анаэробные бактерии 5-нитроимидазолы сопоставимы с клиндамицином, защищенными β-лактамами (амоксициллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам), несколько уступают карбапенемам (меропенему, имипенему, эртапенему) и некоторым новым фторхинолонам. Различие в активности зависит от свойств штаммов.

Все препараты группы 5-нитроимидазолов – плохо растворимые соединения, что затрудняет разработку инъекционных лекарственных форм. Вместе с тем высокая биодоступность и оптимальное распределение в организме позволяют успешно применять 5-нитроимидазолы с целью системного действия перорально

Нитроимидазолы 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-нитроимидазолов, которые оказывают бактерицидное и протицистоцидное действие и влияют на цистные формы микроорганизмов. Мишенью этих метаболитов являются ДНК и РНК клетки и клеточные белки. Активные 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. Аналогичное действие оказывает и препарат последнего поколения 5-нитроимидазолов – секнидазол (рис. 2).

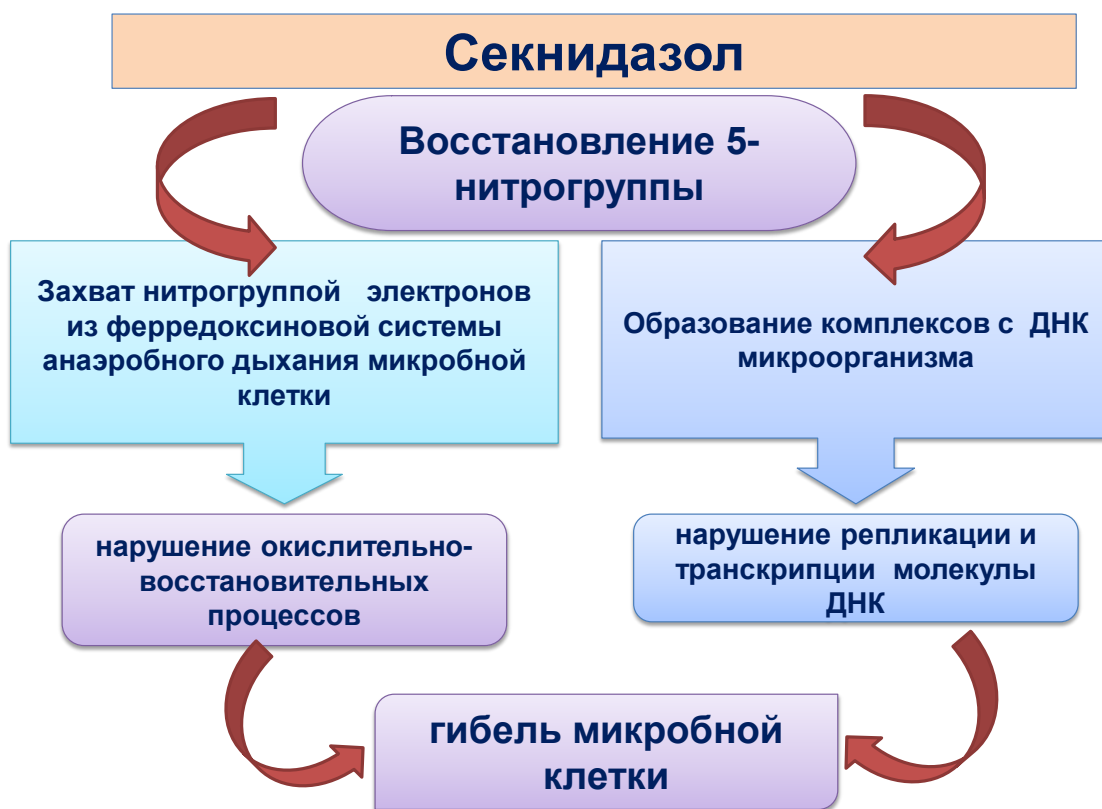


Рис. 2 Механизм действия секнидазола.

Компания «World Medicine» (Великобритания) представила на рынок Украины препарат секнидазола – Секнидокс. Чем Секнидокс отличается от других 5-нитроимидазолов? Одна таблетка Секнидокса содержит 1 г секнидазола. Таблетки покрыты оболочкой. Секнидокс – противопротозойный препарат с антибактериальным бактерицидным действием.

**Секнидазол – первый из нитроимидазолов, который обеспечивает 3-дневную активность после однократного приема.**

Обладая более длинным периодом полураспада, Секнидокс демонстрирует **эффективное лечение** **клиническую эффективность** и повышает приверженность пациента **к терапии** из-за **комбинации** короткого курса лечения. **с терапевтической эффективностью.**

Секнидокс демонстрирует действие против **влияет на анаэробные бактерии и простейшие** (рис. 3).

## Спектр активности секнидокса



Протозойные инфекции	Анаэробные бактерии
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Trichomonas spp.</b>,</li><li>• <b>Trichomonas vaginalis</b></li><li>• <i>Entamoeba histolytica</i></li><li>• <b>Giardia lamblia (Lambliа intestinalis)</b></li><li>• <i>Balantidium coli</i></li><li>• некоторые штаммы <i>Leishmania spp.</i></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Bacteroides spp.</b>, в т. ч. <i>B. fragilis</i>, <i>B. distassons</i>, <i>B. ovatus</i>, <i>B. thetaiotamicron</i>, <i>B. melaninigenicus</i>, <i>B. vulgatus</i>, <i>B. caccae</i>, <i>B. uniformis</i></li><li>• <b>Fusobacterium spp.</b>, <i>Eubacterium spp.</i>;</li><li>• <b>Clostridium spp.</b>, в том числе <i>Clostridium perfringens</i>, <b>Clostridium difficile</b>;</li><li>• <b>Peptococcus spp.</b>, <i>PeptoStreptococcus spp.</i></li><li>• <b>Gardnerella vaginalis</b></li><li>• <b>Helicobacter pylori</b></li></ul>

Рис. 3 Спектр активности Секнидокса.

Секнидокс быстро всасывается после перорального приема. Его биодоступность составляет 80 %. Метаболизируется препарат в печени. Максимальный уровень в плазме достигается после 3 часов ( $t_{max}$ ) после перорального приема 2 г Секнидокса. Период полувыведения из плазмы составляет 20-25 часов. Большая часть Секнидокса выводится с мочой (50% примененной дозы выводится в течение 120 часов). Выделяется с грудным молоком, проникает через плацентарный барьер.

Фармакокинетика Секнидокса демонстрирует самый длительный период полураспада из всех 5-нитроимидазолов, обеспечивая 72-часовую терапевтическую концентрацию в крови после однократного приема 2 г.

Благодаря ограниченному и однократному приему Секнидокса, не развивается резистентность, по сравнению с избыточным приемом других **противоамебных средств. 5 – нитроимидазолов.**

Не рекомендуется одновременный прием секнидазола с дисульфирамом, так как может наступить состояние потери ориентации и параноидальные реакции. Применение секнидазола вместе с варфарином требует тщательного наблюдения, так как он усиливает действие оральных антикоагулянтов и может спровоцировать **высокий геморрагический риск. кровотечение.**

**Эффективность секнидазола в дозе 2 г однократно равна эффективности метронидазола при режиме дозирования 500 мг в течение 7 дней.** Vohbot J.M. et al. (2010) провели двойное слепое, **двойное** плацебо-контролируемое исследование, **в котором** сравнивали эффективность секнидазола – нитроимидазола с фармакокинетикой, **разрешающей однократную дозу** (2 г, один раз), со стандартным лечением метронидазолом по 500 мг дважды в день, **курс** 7 дней. В общей сложности были рандомизированы 577 пациенток. Было показано, что **режим** однократная доза секнидазола по меньшей мере столь же эффективна, как и **режим** прием нескольких доз метронидазола (60,1% **вылеченных женщин** против 59,5%). Профили безопасности были сопоставимы в обеих группах. Авторы сделали вывод о том, что **изученный режим** применение секнидазола **в дозе 2 г однократно** представляет собой эффективную и удобную терапевтическую альтернативу, которую клиницисты должны учитывать в обычной практике.

**Высокая комплаентность однократного назначения, вместе с высокой переносимостью и эффективностью** делает секнидазол препаратом преимущественного выбора в классе нитроимидазолов для терапии **бактериальных вагинозов и инфекций, вызванных простейшими.** Gillis J.C., Wiseman L.R. (1996) провели обзор литературы по антимикробной активности, фармакокинетическим свойствам и



терапевтическом использовании секнидазола при лечении протозойных инфекций и бактериального вагиноза. Авторы отмечают, что после введения единственной дозы секнидазола **паразитологическая** эрадикация **возбудителя** была достигнута у **приблизительно** 92-100% пациентов с урогенитальным трихомониозом. Пациенты с бактериальным вагинозом реагируют, **по крайней мере**, на одну дозу секнидазола, на однократный тинидазол или **одно- или** семидневное лечение метронидазолом. Клиническое улучшение и / или микробиологическое **доказательство лечения** **излечение** было достигнуто **примерно** у 59-96% пациентов. В рассмотренных клинических **испытаниях исследований** секнидазол хорошо переносился. Большинство **неблагоприятных событий побочных эффектов** были **желудочно-кишечными по происхождению** **со стороны желудочно – кишечного тракта** и не требовали вмешательства в лечение или отмены терапии. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что секнидазол столь же эффективен, как и другие препараты 5-нитроимидазола при лечении **бактериального вагиноза и** протозойных инфекций. Удобство и простота **введения применения**, связанные с однократной терапией, в сочетании с хорошим профилем переносимости, делают секнидазол **подходящим вариантом для других однократных препаратов и** привлекательной альтернативой схемам множественного дозирования другими препаратами этого класса.

**Даже низкие дозы секнидазола (1 г) однократно эффективны для лечения бактериальных вагинозов вызванных G. vaginalis.** Чтобы определить, можно ли вылечить бактериальный вагиноз с помощью однократной пероральной дозы секнидазола 1 г. Núñez J.T., Gómez G. (2005) пролечили 80 женщин в амбулаторной гинекологической клинике больницы Мануэля Норьеги, Маракайбо, Венесуэла. Диагноз был основан на критериях Амсея. Участники были рандомизированы на 2 группы. В группе 1 (n = 44) участницы получали однократную пероральную дозу **секнидазола** 1 г, а во второй группе (n = 32) участницы получали одну 2-граммовую пероральную

дозу секнидазола. Клиническое излечение определяли как отсутствие характерных клинических симптомов (плохой запах и обильные влагалищные выделения) и по меньшей мере 2 из следующих: вагинальный рН менее 4,5, отсутствие запаха рыбы при добавлении КОН и отсутствие *Gardnerella vaginalis* или ключевых клеток при экспертизе влажных препаратов.

Клиническое излечение наблюдалось у 95,5% женщин, получавших пероральную дозу **секнидазола** 1 г, и у 97,4% женщин, получавших пероральную дозу в 2 г. Не было существенной разницы между группами в клиническом разрешении бактериального вагиноза. После лечения **результаты были отрицательными для *G. vaginalis* у** бактериоскопия у 94,7% женщин показал отсутствие *G. vaginalis*. В первой группе 41 женщина (93,2%), а во второй группе 31 женщина (96,9%) **имели излечение** по данным микроскопии влагалищных мазков **имели подтвержденную бактериологическую эффективность препарата**. Мазок по Папаниколау выявил *G. vaginalis* у 3 женщин в первой группе и у 1 женщины во второй группе ( $p = 0,47$ ). Двадцать семь женщин (35,5%) сообщили о слабых побочных эффектах. Больше побочных эффектов имели женщины в первой группе ( $n = 16$ ), чем во второй ( $n = 11$ ), но эта разница не была статистически значимой. Таким образом, проведенное клиническое исследование показало, что однократная пероральная доза секнидазола 1 г эффективна для лечения бактериального вагиноза, связанного с *G. vaginalis*.

Petrina M.A.V. et al. (2017) провели исследование восприимчивости **бактериальный** вагиноз-ассоциированных бактерий к секнидазолу по сравнению с метронидазолом, тинидазолом и клиндамицином. В общей сложности 605 уникальных бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом, и 108 изолятов лактобацилл, выделенных из **человеческого** влагалища женщин США в течение 2009-2015 годов, были протестированы на антимикробную восприимчивость для определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК). МИК90 (мкг/мл) для секнидазола была

схожа с таковой для метронидазола и тинидазола для в случае дифференцирования *Anaerococcus tetradus* (секнидазол: МИК90 2, метронидазол: МИК90 2, тинидазол: МИК90 4), *Atopobium vaginae* (32; > 128; 128), видов *Bacteroides* (2 2, 2), *Finegoldia magna* (2; 2; 4), *Gardnerella vaginalis* (128; 64, 32), *Mageeibacillus indolicus* (2; 2; 2), *Megasphaera*-подобных бактерий (0,5; 0,25; 0,5), *Mobiluncus curtisii* (128; > 128; > 128) и *Mobiluncus mulieris* (> 128; > 128; > 128), *Peptoniphilus lacrimalis* (4; 4; 4) и *Peptoniphilus harei* (2; 2; 4), виды *Porphyromonas* (0,25; 0,5; 0,25), *Prevotella bivia* (8; 8; 8), *Prevotella amnii* (2; 1; 2) и *Prevotella timonensis* (2; 2; 2). В этой оценке 14 (40%) из 35 *P. bivia*, 5 (14%) из 35 *P. amnii* и 21 (58%) из 36 штаммов *P. timonensis* были устойчивы к клиндамицину с величинами МИК > 128 мкг/мл. Секнидазол, как и метронидазол, превосходил клиндамицин для *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Peptoniphilus* spp., *Anaerococcus tetradus* и *Finegoldia magna*. Клиндамицин имел большую активность против *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* и *Mobiluncus* spp. по сравнению с нитроимидазолами. Все 27 *Lactobacillus crispatus*, 26 (96%) из 27 *L. jensenii*, 5 (19%) из 27 *L. gasseri* и 18 (67%) изолятов 27 *L. iners* были восприимчивы к клиндамицину (МИК ≤ 2), тогда как МИК90 для всех тестируемых лактобацилл было > 128 мкг/мл для секнидазола, метронидазола и тинидазола. (таблица)

Авторы пришли к выводу, что секнидазол обладает аналогичной активностью *in vitro* против ряда микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом, по сравнению с метронидазолом или тинидазолом. Кроме того, секнидазол сохраняет лактобациллы, что характерно для препаратов, используемых для лечения бактериального вагиноза.

При неосложненных формах воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), вызванных смешанной аэробно-анаэробной инфекцией в сочетании с *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* эффективно

## **применение комбинации препаратов левофлоксацина и секнидазола.**

Нами проведено изучение клинической эффективности и переносимости перорального приема комбинации препаратов Левоксимед и Секнидокс при неосложненных формах ВЗОМТ (Носенко Е.Н., 2016). В исследование были включены 30 пациенток репродуктивного возраста с неосложненными формами ВЗОМТ. Терапию ВЗОМТ проводили **препаратами Левоксимедом в форме таблеток**, в течение 14 дней по 500 мг (**1 таблетка**) в сутки **в сочетании с** и Секнидоксом – 2 таблетки (2,0 г) однократно. Оценивали клинические показатели, эрадикацию возбудителей, переносимость препаратов и их безопасность. Проведенное лечение привело к элиминации болевого синдрома у 96,67% пациенток; дизурических явлений – у 46,67%; патологических выделений из половых путей – у 86,67%; субфебрильной температуры – у 36,67%. После проведенного лечения произошла полная эрадикация облигатных патогенов и элиминация условно-патогенных микроорганизмов в диагностически значимых количествах. (%?)

Переносимость комбинации препаратов Левоксимед и Секнидокс была признана отличной у 76,67%, хорошей – у 16,67%, удовлетворительной – у 6,67% пациенток. Таким образом, исходя из проведенного исследования, был сделан вывод о высокой клинической эффективности, **расширенном широком** спектре антимикробной активности **синергидных** препаратов, **проявляющих синергизм действия**, отличной переносимости и безопасности, что позволяют рекомендовать комбинацию **препаратов Левоксимед + Секнидокс** для эмпирической терапии неосложненных форм ВЗОМТ в амбулаторных условиях.

### **Выводы**

В амбулаторной практике лечения урогенитальных инфекций Секнидокс является препаратом выбора для **монотерапии** **терапии** бактериального вагиноза, специфического трихомонадного вульвовагинита и **неосложненных форм ВЗОМТ** в виде монотерапии, а также в **составе**

комплексной терапии с левофлоксацином. – для эмпирической терапии  
неосложненных форм ВЗОМТ.