

Научно-информационный центр ООО «АБОЛмед»

**МЕТРОНИДАЗОЛ:  
ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  
ВНУТРИВЕННОЙ ФОРМЫ**

(по материалам клинических исследований)

Информационное пособие для практических врачей

2009

**Настоящее информационное пособие составлено  
Научно-информационным центром  
фармацевтической компании ООО «АБОЛмед»**

© Все права защищены. Никакая часть этого пособия не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения ООО «АБОЛмед»

Препараты группы 5-нитроимидазола, к которым относится метронидазол, – высокоактивные антимикробные средства для системного и местного лечения инфекций, вызванных облигатными и факультативными (микроаэрофилы) анаэробными бактериями, и ряда инфекционных заболеваний, вызванных простейшими. Впервые метронидазол был применен в клинике в 1960 г. для лечения трихомонадной инфекции. Дальнейшее подробное изучение биологических и антимикробных свойств метронидазола установило также его высокую активность в отношении облигатных анаэробов.

Монотерапия 5-нитроимидазолами, в том числе метронидазолом, показана при различных локализациях и клиническом течении анаэробных инфекций. В клинической практике монотерапия используется крайне редко, так как, в основном, приходится иметь дело со смешанными анаэробно-аэробными инфекциями. Парентеральное введение метронидазола обычно применяют только при тяжелых формах анаэробной или смешанной аэробно-анаэробной инфекциях, в том числе при инфекциях центральной нервной системы (ЦНС) и внекишечном амебиазе.

Метронидазол активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных облигатных анаэробных бактерий, спорообразующих и неспорообразующих, а также в отношении анаэ-

робных кокков. Наибольшее значение имеет активность в отношении бактероидов, в первую очередь, *Bacteroides fragilis*, а также различных представителей *Clostridium* spp. К нитроимидазолам устойчивы штаммы *Propionibacterium acnes*.

Чрезвычайно важным представляется тот факт, что уровень устойчивости важнейших грамотрицательных анаэробов к метронидазолу на протяжении многолетних периодов наблюдений сохранялся на постоянно низком уровне [1]. Например, по данным различных исследований, к клиндамицину резистентны более 15% *Bacteroides* spp.; для метронидазола этот показатель не превышает 0,5-1% [2].

Метронидазол хорошо проникает в жидкости и ткани организма, чем обеспечивает высокие тканевые концентрации; показатель связывания с белками плазмы – до 20%, период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) – 9 (6–10) ч. При повторных введениях кумулирует. Хорошо проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, в грудное молоко, активно секретируются слюной, желудочным и панкреатическим соком. Высокие концентрации определяются в ткани мозга, что существенно отличает эту группу препаратов от большинства других антибактериальных средств и имеет важное значение для лечения интракраниальных гнойно-воспалительных процессов, абсцессов мозга и поражений ЦНС при внекишечном амебиазе.

25 лет назад R.S. Edson с соавт. [3] оценили клиническую эффективность метронидазола в лечении тяжелых анаэробных инфекций, проведя анализ доступных на тот период клинических исследований. В выводах авторы справедливо отметили, что данный антибиотик имеет привлекательные терапевтические перспективы и будет еще долго использоваться во всех случаях, где необходимо добиться эрадикации анаэробных бактерий, независимо от локализации и тяжести инфекции.

Объединяя данные рандомизированных клинических исследований, изучавших эффективность различных режимов терапии смешанных и анаэробных инфекций, H. Giamairellou [5] сообщает о высокой, в целом, эффективности комбинаций аминогликозидов, фторхинолонов или бета-лактамов, включая азтреонам, с метронидазолом, которые использовали чаще, чем монотерапию антибиотиками с широким и ультрашироким спектром.

Авторитетными специалистами в области антимикробной терапии неоднократно подчеркивалось положение о том, что залог успешной терапии смешанных инфекций кроется в комбинациях антимикробных препаратов с доказанной активностью в отношении анаэробных и аэробных возбудителей; лидером же среди антибиотиков, активных в отношении патогенов первой группы, является метронидазол [4].

## Инфекции ЦНС

Роль анаэробов как возбудителей интракраниальных инфекций чрезвычайно велика при ограниченных скоплениях гноя, патогенез которых тесно связан с заболеваниями внутреннего уха, параназальных пазух и травмами. Встречаемость анаэробных менингитов, напротив, эпизодическая; диффузное поражение оболочек мозга анаэробами может развиваться у ослабленных, имеющих целый «букет» сопутствующих заболеваний больных.

В одной из первых публикаций, посвященных использованию различных режимов антибиотикотерапии локализованных инфекций ЦНС, H.R. Ingham с соавт. [6] отмечают, что с внедрением в протоколы терапии одонтогенных абсцессов парентеральной формы метронидазола на порядок сократилась летальность и необходимость в повторных вмешательствах среди пациентов с указанной патологией.

D.I. Peterson с соавт. [7] сообщили об успешном лечении менингита, вызванного *Bacteroides* spp., у мужчины с хроническим средним отитом. Примечательно, что до назначения метронидазола больной уже получал оказавшиеся неэффективными курсы терапии пенициллином и хлорамфениколом.

Согласно результатам одного проспективного исследования, в которое было включено 15 больных с абсцессами мозга, эффективность комплексной терапии,

включавшей нейрохирургическую санацию очага и курс антибиотиков (цефотаксим 3 г х 3 р./сутки в/в и метронидазол 500 мг х 3 р./сутки в/в в течение 12 недель), составила 100%. В этой же работе приводится фармакокинетическое обоснование использования указанных антибиотиков; в частности, концентрации метронидазола в содержимом полости абсцесса через сутки после начала введения составляли >70% от сывороточных [8].

По данным С.С. Ngan с соавт. [9], терапия метронидазолом (500 мг х 3 р./сутки в/в) оказалась очень эффективной у двух тяжелых пациентов с менингитом, вызванном *Bacteroides fragilis*. При контрольном исследовании через 72 часа от начала терапии ликвор оказался стерильным.

В обзоре, посвященном 12-летнему опыту лечения интракраниальных абсцессов, М. Roche с соавт. [11] отмечают хорошую и отличную динамику регрессии симптомов заболевания при до- и послеоперационном использовании метронидазола (в/в 1,5 г/сутки) в комбинации с антибиотиками, активными, в основном, против грамположительных кокков. Неблагоприятный исход наблюдался всего в 9,8% случаях. У остальных 146 из 162 пациентов терапия была эффективной.

В отечественных руководствах по военно-полевой хирургии метронидазол также включен как препарат первой линии (в комбинации с цефалоспоридами III поколения)

для лечения посттравматических абсцессов головного мозга и менингита [10].

Таким образом, метронидазол – необходимое звено в схемах стартовой парентеральной терапии абсцессов ЦНС ввиду его высокой антианаэробной активности и способности проникать в ткань мозга и гной в высоких концентрациях. Антибиотик особенно актуален при осложненных инфекциях ЛОР-органов и травме ЦНС [12]. При *бактериальном менингите* 5-нитроимидазолы должны назначаться только после проведения бактериологических тестов.

## Инфекции легких и плевры

Тяжелые анаэробные и смешанные инфекции респираторного тракта требуют стартовой парентеральной терапии метронидазолом. Одно из первых сообщений об эффективном лечении легочных абсцессов и эмпиемы, осложненной анаэробным сепсисом, опубликовано в 1978 году [17]. Сравнив различные режимы терапии деструктивной пневмонии, Е. Cameron с соавт. [18] определили гораздо большую эффективность комбинаций пенициллинов или цефалоспоринов с метронидазолом, чем монотерапию бета-лактамами. J.F. Cordier с соавт. [20] для эмпирической терапии эмпиемы плевры предлагали комбинировать метронидазол с бензилпенициллином, учитывая преимущественно анаэ-

робную флору и грамположительные аэробные кокки, выделяемые от больных. Сообщалось о 16 (82%) успешно пролеченных пациентах, у которых удалось избежать радикальной операции (декортикации).

Учитывая характер микрофлоры, вызывающей легочную деструкцию (орофарингеальные анаэробы, стрептококки и реже – энтеробактерии), J.G. Bartlett [21], между тем, предлагает учитывать внебольничную или нозокомиальную природу заболеваний. Однако, вне зависимости от выбора антибиотика, активного в отношении аэробов, во всех случаях их комбинируют с метронидазолом или клиндамицином. В обзоре, представленном автором, приводятся данные, согласно которым эффективность только пенициллинов и цефалоспоринов, применявшихся для лечения абсцессов легких, не превышала 30% и, как правило, довольно частым исходом были рецидивы заболевания; комбинируя «базовые» антибиотики с метронидазолом, добивались клинического эффекта у более чем 70% пациентов.

По данным С.Е. Hughes с соавт. [22], клиническая и микробиологическая эффективность комбинаций цефалоспоринов II-III поколений с аминогликозидами и метронидазолом не уступала таким препаратам, как имипенем/циластатин и тикарциллин/клавуланат.

Патогенез нозокомиальных пневмоний, развившихся у хирургических больных, тесно связан с

аспирационным синдромом. Поэтому, включение в схему деэскалационной терапии метронидазола является обязательным условием эффективности лечения. Используя комбинации антисинегнойных бета-лактамов с метронидазолом у больных с нозокомиальной пневмонией в ОРИТ, удалось добиться снижения частоты деструкции легких в 2 раза и летальности более чем в 3 раза [23, 24].

Согласно Д.Г. Мустафину [26], комплексная терапия легочной деструкции, важной составляющей которой была антимикробная терапия с использованием метронидазола, характеризовалась положительным клиническим эффектом в 96% случаев.

Инфекции верхних дыхательных путей, особенно тяжелые, такие как посттравматический синусит и инфекции параназальных пазух у пациентов в ОРИТ, также с успехом лечатся комбинацией бета-лактамов и метронидазола; последний в тяжелых случаях предпочтительно назначать парентерально [25].

## Интраабдоминальные инфекции

Высокая антианаэробная и антипротозойная активность в сочетании с благоприятной фармакокинетикой позволяют применять метронидазол практически при любой локализации инфек-

ции. Сегодня антибиотик рассматривается как важный высокоэффективный препарат для лечения тяжелых генерализованных форм анаэробной и смешанной аэробно-анаэробной инфекции, особенно интраабдоминальной. В 1983 г. J.A. Smith с соавт. [27] публикуют результаты проспективного исследования, согласно которым эффективность терапии интраабдоминального сепсиса комбинацией аминогликозид + метронидазол составила 81%.

По мнению J.T. DiPiro с соавт. [28], комбинация препаратов, активных против энтеробактерий, вместе с антианаэробным антибиотиком (метронидазол) должна рассматриваться как стандарт для лечения большинства осложненных интраабдоминальных инфекций.

Использование только метронидазола для терапии интраабдоминальной инфекции нельзя считать обоснованным; частота неудач терапии составила 26,4% [29]. Для сравнения, эффективность комбинированных режимов – цефотаксим + метронидазол или аминогликозид + метронидазол – превышала 85%, ципрофлоксацин + метронидазол – 90%, пefлоксацин + метронидазол – 93,7% [30-35].

Начиная с 90-х годов прошлого столетия, аминогликозиды в стандартных схемах лечения интраабдоминальной инфекции стали постепенно заменять бета-лактамами. При одинаковой эффективности комбинированных

(с парентеральным метронидазолом) режимов, бета-лактамы + метронидазол отличались достоверно меньшей частотой побочных эффектов, в основном, нефро- и ототоксических. Более того, метаанализ данных рандомизированных исследований демонстрировал сходную эффективность и безопасность комбинаций бета-лактамов или фторхинолонов с метронидазолом и режимов, где использовали монотерапию имипенемом или пиперациллином/тазобактамом [19, 36].

Как следует из обзора, представленного R. Holzheimer с соавт. [37], комбинации различных антибиотиков с метронидазолом являются наиболее хорошо изученными режимами терапии. Если составляющее комбинаций, активное против аэробов, меняется динамично ввиду постоянно растущей устойчивости среди грамотрицательных бактерий, то метронидазол сохраняет status-quo и прочно занимает лидирующие позиции среди антианаэробных препаратов с минимальной частотой развития нежелательных лекарственных реакций.

В одном из последних исследований, изучавшем сравнительную эффективность эртапенема и комбинации цефтриаксона с метронидазолом, эффективность двух режимов была одинаковой (84% против 85%); обе схемы характеризовались идентичным профилем безопасности [38].

## Инфекции в гинекологии

Потенциал клинического использования метронидазола в гинекологии чрезвычайно велик. Учитывая его высокую активность в отношении протозоа, а также возможность местного подведения, 5-нитроимидазолы рассматриваются как основа в лечении бактериальных вагинозов, ВЗОМТ и некоторых заболеваний, передающихся половым путем.

Метронидазол – основной препарат для системной терапии ВЗОМТ, эндометритов, инфекционных осложнений абортот и послеродовых инфекций органов малого таза.

В одних из первых проспективных рандомизированных исследованиях, результаты которых представлены G.K. Harding с соавт. [39], сообщается о высокой клинической эффективности (от 80% до 100%, в зависимости от тяжести и локализации) лечения инфекций органов малого таза комбинацией метронидазола с гентамицином. Уже тогда признание получил метод ступенчатой терапии: первые 3 суток метронидазол вводился парентерально, с последующим переходом на пероральный прием.

G. Creatsas с соавт. [40] также опубликовали данные об эффективности схем парентеральной терапии анаэробных инфекций женской репродуктивной системы, включавших метронидазол, эффективность которых была сравнима со стандартной комбинацией клиндамицин+аминогликозид.

Как следует из работы W. Crombleholme с соавт. [41], эффективность ампициллина/сульбактама и комбинации метронидазол в/в + гентамицин, использовавшихся для лечения тяжелых ВЗОМТ и послеоперационных гнойных осложнений (эндометрита и тазового целлюлита), была одинаково высокой (91% против 84%). Позднее M. Vasiljević с соавт. [42] подтвердили эти данные, опубликовав результаты сравнительного исследования, согласно которым эффективность метронидазола и гентамицина (5-нитроимидазол использовали по схеме ступенчатой терапии) составила 89,58%.

В 1987 году H.J. Burchell с соавт. [43] предлагали метронидазол и тетрациклины как стандартную комбинацию для лечения ВЗОМТ. В течение последующих 20 лет эти антибиотики были включены в большинство локальных и национальных рекомендаций по ведению пациенток с инфекциями органов малого таза [12, 15, 46, 47].

Другой точкой приложения метронидазола в гинекологии является периоперационная антибиотикопрофилактика. В 1983 г. D.R. Porkin с соавт. [44] публикуют результаты двойного слепого исследования, согласно которым в группе, получавшей только метронидазол (500 мг в/в капельно до операции), частота послеоперационных инфекций составила 12%, по сравнению с 20% в группе, получавшей плацебо.

Рутинная антибиотикопрофилактика с использованием метронидазола (0,5 г однократно в/в за 60 мин. до манипуляции) и доксицилина (100 мг в/в до манипуляции, затем 7 дней перорально) позволила в 2 раза сократить частоту эндометритов после аборт (с 6% до 3%) [45].

В большинстве современных руководств метронидазол, вводимый внутривенно, в комбинации с аминогликозидами (гентамицин), азтреонамом или цефалоспоридами, рассматриваются как схемы резерва для предупреждения послеоперационных инфекционных осложнений [87]. Клинически значимым является возможность использования 5-нитроимидазолов у больных с непереносимостью других антибиотиков, а также при симультанных вмешательствах на гениталиях и толстом кишечнике.

## Инфекции мягких тканей, костей и суставов

В медицинской периодике регулярно встречаются сведения об эффективном лечении метронидазолом (в/в до 2 г/сутки) анаэробных септических (метастатических) артритов, развившихся при анаэробном сепсисе или после пункции сустава у больных с ревматоидным артритом [51], а также анаэробного остеомиелита позвоночника [52].

Так, по данным В. Chazan с соавт. [53] в результате 8-месячной

ступенчатой терапии метронидазолом остеомиелита позвоночника, вызванного *Bacteroides fragilis*, была достигнута полная клиническая ремиссия; в течение последующего года наблюдения рецидивов заболевания не наблюдалось. Хорошие результаты и эрадикацию основного возбудителя – *Prevotella bivia* достигли также при тяжелом септическом артрите у больной с ревматоидным поражением суставов, применяя метронидазол длительным курсом [54].

Метронидазол является практически незаменимым препаратом для лечения анаэробных и смешанных инфекций кожи и мягких тканей. Гнилостно-некротические флегмоны, вызванные грамотрицательными неспорообразующими бактериями (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp. и др.), как правило, успешно лечатся комплексом мероприятий, в который входит радикальная некрэктомия и антианаэробные антибиотики, прежде всего, метронидазол. Е. Gospodarek с соавт. [55] сообщают об успешном комплексном лечении пациента с флегмоной Фурнье, включавшем некрэктомию, пред- и послеоперационную терапию метронидазолом. R.H. Maisel с соавт. [56] рекомендуют незамедлительно назначать парентерально цефалоспорины III поколения в комбинации с метронидазолом при верифицированных гнойных процессах клетчаточных пространств шеи. Обоснованием необходимости на-

значения метронидазола является преимущественно одонтогенный характер флегмон. Согласно данным сравнительного проспективного исследования, представленных F. Deng с соавт. [57], эффективность метронидазола в виде монотерапии при гнойных процессах на лице и шее составила 82,4%.

M.G. Veumont с соавт. [58] описывают случай анаэробного миозита, вызванного *Veillonella* spp., у больного с сопутствующим иммунодефицитом, успешно пролеченного дренирующим вмешательством и парентерально вводимым метронидазолом.

Метронидазол демонстрировал высокую эффективность при курации пациентов с диабетической стопой. Согласно последним клиническим рекомендациям, тяжелые формы инфекций у больных с диабетической полинейромиоангиопатией нуждаются в незамедлительной парентеральной терапии комбинацией метронидазола с антибиотиками, активными в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробов [59-61].

## Периоперационная антибиотикопрофилактика

С развитием клинической микробиологии и совершенствованием методов идентификации анаэробных бактерий появилось подкрепленное доказательными исследованиями мнение экспертов о

высокой этиологической значимости анаэробов в развитии послеоперационных гнойно-септических осложнений у больных, подвергающихся вмешательствам на органах брюшной полости, преимущественно на гениталиях и толстой кишке, а также в оперативной стоматологии и в травматологии.

Согласно результатам одного из первых сравнительных исследований, метронидазол и гентамицин были, как минимум, так же эффективны, как клиндамицин и гентамицин в снижении частоты инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) у больных, оперированных на толстом кишечнике [62]. A.T. Willis с соавт. [63], внедрив метронидазол в протоколы антибиотикопрофилактики в гинекологии, колопроктологии и при аппендэктомии, сообщают о снижении в 2-6 раз частоты послеоперационных инфекций, вызванных анаэробами. По данным G.S. McIntosh с соавт. [64], метронидазол и мезлоциллин демонстрировали сходную эффективность в предупреждении осложнений после аппендэктомии (6% и 8% ИОХВ, соответственно).

В ходе дальнейшего совершенствования подходов к периоперационной антибиотикопрофилактике метронидазол стали применять в комбинациях с препаратами, активными в отношении аэробных бактерий, поскольку только периоперационное введение метронидазола было признано неадекватным [65]. Это подтверждается работой

L. Bergman с соавт. [66]: в группе больных, оперированных на толстом кишечнике, которым периоперационно вводили доксициклин, частота ИОХВ составила 15,3%; среди пациентов, где доксициклин комбинировали с в/в введением метронидазола, послеоперационные инфекционные осложнения наблюдались только в 3% случаев. А. Törnqvist с соавт. [67], проведя исследования двух режимов антибиотикопрофилактики и дальнейшей терапии у больных с диффузным перитонитом, сообщают о большей эффективности комбинации цефуроксима с метронидазолом (17% ИОХВ), чем монопрофилактики и монотерапии одним цефуроксимом (22% ИОХВ).

Комбинация цефуроксима с метронидазолом (3 дозы в течение суток), также одинаково эффективно предупреждает развитие послеоперационных осложнений, как и периоперационное введение цефотетана – 13,9% и 14,7% послеоперационных инфекций в группах сравнения, соответственно [68].

В 2001 году публикуются результаты обсервационного многоцентрового исследования, согласно которым частота послеоперационных инфекций в колопроктологии прямо зависела от использования метронидазола в схемах антибиотикопрофилактики [69]. Так, если использовали только цефалоспорины с длительным или коротким периодом полувыведения, частота ИОХВ составила 25,6% и 29%; в

тех случаях, когда указанные антибиотики комбинировали с метронидазолом, достоверно снижалась и частота осложнений – 12% и 19%, соответственно.

По данным L. Andaker с соавт. [70], комбинации фосфомицин + метронидазол или метронидазол + доксициклин демонстрировали высокую эффективность в профилактике ИОХВ в elective коллопроктологии. По данным В. Olsson-Liljequist с соавт. [71], основанных на 488 клинических наблюдениях, фосфомицин с метронидазолом были более эффективны в предупреждении гнойных осложнений в колопроктологии по сравнению со стандартными клиндамицином и гентамицином.

По данным D.A. Tandon с соавт. [72], периоперационное использование метронидазола в комбинации с ампициллином или цефалоспоринами достоверно снижало частоту гнойных осложнений у больных, оперированных по поводу злокачественных опухолей головы и шеи.

## Лечение диссеминированного (генерализованного) амебиаза

Одной из первых работ, определивших значение метронидазола в лечении паразитарных инфекций, вызванных простейшими, явилась аналитическая статья K.G. Nair с соавт. [73], опубликованная в 1974 году в журнале Lancet. Авторы дали

экспертное заключение об эффективности парентерального метронидазола в лечении паразитарных кист печени. Через 2 года в том же журнале приводятся данные об эффективном лечении энтероколита, вызванного *Entamoeba histolytica*, у группы больных из эндемичных районов. Сообщается об 100% эффективности парентерального курса [74]. Согласно данным M. Calleja Bello с соавт. [75], монотерапия метронидазолом 51 пациента с паразитарными кистами печени в течение 5-7 дней характеризовалась 100% эффективностью. Как указывают S.A. Gall с соавт. [76], у больного с разорвавшейся амебной кистой печени для лечения перитонита использовали метронидазол парентерально; в результате, в ближайший и отдаленный периоды не отмечено данных, свидетельствующих о диссеминации паразитов по брюшине с образованием метастатических очагов. В двух других случаях разрывов паразитарных кист использование метронидазола позволило ограничиться малоинвазивной техникой дренирования брюшной полости и полости внутривисцерально расположенного абсцесса [77, 78].

A. Naffar с соавт. [79] указывают на высокую терапевтическую и противорецидивную эффективность парентерально вводимого метронидазола у детей в возрасте до 3 лет; на основании полученных позитивных данных (все дети, получавшие до- и послеоперационно метронидазол, выжили; при контрольных ис-

следованиях данных за рецидив заболевания не получено), авторы рекомендуют включать метронидазол в программу до- и послеоперационного ведения детей с генерализованным амебиазом. B.K. Satpathy с соавт. [80] приводят данные, свидетельствующие о как минимум сходной эффективности метронидазола (в/в формы) и дегидроэметина (в/м) в программе лечения (до- и послеоперационная супрессивная терапия или паллиативная консервативная терапия при неоперабельности больного) паразитарных кист печени. Значительными преимуществами метронидазола явились отсутствие значимой гематотоксичности, хорошая переносимость внутривенных инфузий и возможность перехода на пероральный прием.

Фундаментальной работой, представляющей роль и значение метронидазола в лечении паразитарных кист печени, явился обзор специалистов из США, опубликованный в журнале *The Current Treatment Options in Gastroenterology* в 1999 году [81]. Авторы отмечают, что 80% всех случаев заболевания может быть успешно пролечено метронидазолом: первые 5-7 дней – парентеральный курс с последующим переходом на прием таблетированных форм антибиотика, общая продолжительность лечения – 2 недели.

Обобщая опыт одной японской клиники, M. Kimura с соавт. [82] сообщают об эффективности и высокой толерантности в/в формы метронидазола в комплексном лечении ге-

нерализованного амебиоза. Почти в половине случаев, преимущественно при кишечной локализации очагов, ограничивались только курсом антибиотикотерапии. S. Khanna с соавт. [83] также более чем в 40% случаев получали положительный эффект при кишечной и печеночной локализации очагов *Entamoeba histolytica* только

от курса лечения метронидазолом. Таким образом, метронидазол является важным компонентом комплексного лечения распространенного, или генерализованного амебиоза, в том числе при некоторых атипичных локализациях (пазухи носа), а также у больных с приобретенным иммунодефицитом [84-86].

## Используемая литература

1. Rasmussen B.A., Bush K., Tally F.P. Antimicrobial resistance in anaerobes. Clin Infect Dis. 1997 Jan; 24 Suppl 1:S110-20.
2. Bryskier A. Anti-anaerobic activity of antibacterial agents. Expert Opin Investig Drugs. 2001 Feb;10(2):239-67. Falagas ME, Siakavellas E. Bacteroides, Prevotella, and Porphyromonas species: a review of antibiotic resistance and therapeutic options. Int J Antimicrob Agents. 2000 Jun;15(1):1-9.
3. Edson R.S., Rosenblatt J.E. Parenteral metronidazole: its use in serious anaerobic infections. Postgrad Med. 1982 Aug;72(2):115-8.
4. Gorbach S.L. Antibiotic treatment of anaerobic infections. Clin Infect Dis. 1994 May;18 Suppl 4:S305-10.
5. Giamarellou H. Anaerobic infection therapy. Int J Antimicrob Agents. 2000 Nov;16(3):341-6.
6. Ingham H.R., Slekon J.B., Roxby C.M. Bacteriological study of otogenic cerebral abscesses: chemotherapeutic role of metronidazole. Br Med J. 1977 Oct 15; 2(6093):991-3.
7. Peterson D.I., Voorhees E.G., Elder H.A. Bacteroides meningitis successfully treated with metronidazole. Ann Neurol. 1979 Oct;6(4):364-5.
8. Sjölin J., Lilja A., Eriksson N., Arneborn P., Cars O. Treatment of brain abscess with cefotaxime and metronidazole: prospective study on 15 consecutive patients. Clin Infect Dis. 1993 Nov;17(5):857-63.
9. Ngan C.C., Tan A.L. Bacteroides fragilis meningitis. Singapore Med J. 1994 Jun; 35(3):283-5.
10. Военно-полевая хирургия. Под ред. Гуманенко Е.К. СПб.: ФОЛИАНТ, 2005. 464с.
11. Roche M., Humphreys H., Smyth E., Phillips J., Cunney R., McNamara E., O'Brien D., McArdle O. A twelve-year review of central nervous system bacterial abscesses; presentation and aetiology. Clin Microbiol Infect. 2003 Aug;9(8):803-9.
12. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 35th Edition. Antimicrobial therapy Inc., 2005.
13. Рекомендации по классификации, диагностике, профилактике и лечению сепсиса. Декларация конференции "Сепсис в современной медицине" Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов. М., 2–3.10.2001.
14. Самсыгина Г.А. Антибактериальная терапия сепсиса у детей (пособие для врачей). Комиссия по антибиотикополитике МЗ РФ и РАМН. РМЖ. 2005; Том 05, N 9.
15. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. –М.: Боргес, 2002.–436 с.
16. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова.–М.: Боргес, 2002.–383 с.
17. Abeysundere R.L., Hodson M.E., Szawatkowski M., Noone P. Pleuropulmonary lung infection by anaerobic bacteria. Br J Dis Chest. 1978 Jul;72(3):187-95.
18. Cameron EW. Treatment of chronic destructive pneumonia with cephalosporins,

- penicillin and metronidazole. *S Afr Med J.* 1978 Jul 8;54(2):57-60.
19. Cinat M.E., Wilson S.E.. New advances in the use of antimicrobial agents in surgery: intra-abdominal infections. *J Chemother.* 1999 Dec;11(6):453-63.
  20. Cordier J.F., Philit F. Pleuro-pulmonary suppurations. *Rev Prat.* 1989 Jun 8;39(18):1586-91.
  21. Bartlett J.G. Antibiotics in lung abscess. *Semin Respir Infect.* 1991 Jun;6(2):103-11.
  22. Hughes C.E., Van Scoy R.E. Antibiotic therapy of pleural empyema. *Semin Respir Infect.* 1991 Jun;6(2):94-102.
  23. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Белоцерковский Б.З. и др. Лечение нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких, у хирургических больных // *Consilium Medicum.* 2001. Т. 3. № 7.
  24. Brown E.M. Empirical antimicrobial therapy of mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia // *J Antimicrob Chemother* 1997 Oct; 40(4): 463-468.
  25. Brook I. Microbiology and antimicrobial management of sinusitis. *J Laryngol Otol.* 2005 Apr;119(4):251-8.
  26. Mustafin D.G. Antibacterial therapy of acute pyo-destructive lesions in the lungs. *Antibiot Khimioter.* 1993 Apr-May;38(4-5):33-38.
  27. Smith J.A., Forward A.D., Skidmore A.G., Bell G.A., Murphy J.M., Sutherland E. Metronidazole in the treatment of intra-abdominal sepsis. *Surgery.* 1983 Jan;93(1 Pt 2):217-20.
  28. DiPiro J.T., Fortson N.S. Combination antibiotic therapy in the management of intra-abdominal infection. *Am J Surg.* 1993 Feb;165(2A Suppl):82S-88S
  29. Collier J., Colhoun E.M., Hill P.L. (1981) A multicentre comparison of clindamycin and metronidazole in the treatment of anaerobic infections. *Scand J Infect Dis Suppl* 26: 96-100.
  30. Kempf P., Bauernfeind A., Muller A., Blum J. (1996) Meropenem monotherapy versus cefotaxime plus metronidazole combination treatment for serious intra-abdominal infections. *Infection* 24: 473-479.
  31. Report from a Swedish Study Group (1990) A randomized multicentre trial of pefloxacin plus metronidazole and gentamicin versus metronidazole in the treatment of severe intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 26 Suppl B: 173-180.
  32. De Marie S., Vandenberg M.F.Q., Buijk SLCE, Bruining H.A., van Vliet A., Kluytmans JAJW, Mouton JW (1998) Bioavailability of ciprofloxacin after multiple enteral and intravenous doses in ICU patients with severe gram-negative intra-abdominal infections. *Intensive Care Med* 24: 343-346.
  33. Leal del Rosal P., Leal del Rosal L., Riovelasco C.A., Nesbitt F.C., Alanis V.S. (1989) Brief report: Prospective, controlled, randomized, non-blind comparison of intravenous/oral ciprofloxacin with intravenous ceftazidime in the treatment of severe surgical infections. *Am J Med* 87 Suppl 5A: 183S-184S.
  34. Yoshioka K., Youngs D.J., Keighley MRB (1991) A randomised prospective controlled study of ciprofloxacin with metronidazole versus amoxicillin/clavulanic acid with metronidazole in the treatment of intra-abdominal infection. *Infection* 19: 25-29.
  35. Cohn S.M., Lipsett P.A., Buchman T.G., Cheadle W.G., Milsom J.W., O'Marro S., Yellin A.E., Jungerwirth S., Rochefort E.V., Haverstock D.C., Kowalsky S.F. Comparison of intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. *Ann Surg.* 2000 Aug;232(2):254-62.
  36. deLalla F. Antimicrobial chemotherapy in the control of surgical infectious complications. *J Chemother.* 1999 Dec;11(6):440-5.
  37. Holzheimer R.G., Dralle H. Antibiotic therapy in intra-abdominal infections: A review on randomized clinical trials. – *Eur. J. Med. Res.* – 2001. – Vol.6. – P. 277-291.
  38. Yellin A.E., Hassett J.M., Fernandez A., Geib J., Adeyi B., Woods G.L., Teppler H.; 004 Intra-abdominal Infection Study Group. Ertapenem monotherapy versus combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections in adults. *Int J Antimicrob Agents.* 2002 Sep; 20(3):165-73.
  39. Harding G.K., Nicolle L.E., Haase D.A., Aoki F.Y., Stiver H.G., Blanchard R.J., Kirkpatrick J.R. Prospective, randomized, comparative trials in the therapy for intraabdominal and female genital tract infections. *Rev Infect Dis.* 1984 Mar-Apr;6 Suppl 1:S283-92.
  40. Creatsas G., Loutradis D., Creatsa O., Aravantinos D. Treatment of anaerobic female genital tract infections with metronidazole. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1985 Nov;23(11):594-7.

41. Crombleholme W., Landers D., Ohm-Smith M, Robbie M.O., Hadley W.K., DeKay V., Dahrourge D., Sweet R.L. Sulbactam/ampicillin versus metronidazole/gentamicin in the treatment of severe pelvic infections. *Drugs*. 1986;31 Suppl 2:11-3.
42. Vasiljević M., Marković A., Ganović R., Jovanović R. Antibiotic therapy in the treatment of inflammatory diseases in the minor pelvis. *Srp Arh Celok Lek*. 1996 Jul-Aug;124(7-8):193-6.
43. Burchell H.J., Cronjć H.S., de Wet JI. Efficacy of different antibiotics in the treatment of pelvic inflammatory disease. *S Afr Med J*. 1987 Aug 15;72(4):248-9.
44. Popkin D.R., Martinez L.A., Carswell G.A. Metronidazole in the prophylaxis of anaerobic infections in gynecologic surgery. *Surgery*. 1983 Jan; 93(1 Pt 2):180-4.
45. Penney G.C. Preventing infective sequelae of abortion. *Hum Reprod*. 1997 Nov;12(11 Suppl):107-12.
46. Rice R., Schwartz D., Knapp J., et al: Pelvic inflammatory disease. In: Morse, Moreland, Holmes (eds) *Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*. 1996; 134-47.
47. CDC: 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998 Jan 23; 47(RR-1): 1-111.
48. Calhoun B.C., Brost B.: Emergency management of sudden puerperal fever. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995 Jun; 22(2): 357-67.
49. Casey B.M., Cox S.M.: Chorioamnionitis and endometritis. *Infect Dis Clin North Am* 1997 Mar; 11(1): 203-22.
50. Peipert J.F., Ness R.B., Blume J., Soper D.E., Holley R., Randall H., et al; Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health Study Investigators. Clinical predictors of endometritis in women with symptoms and signs of pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:856-63.
51. Clarke H.J., Allum R. Anaerobic septic arthritis due to bacteroides: brief report. *J Bone Joint Surg Br*. 1988 Nov;70(5):847-8.
52. Feng J., Austin T.W. Anaerobic vertebral osteomyelitis. *CMAJ*. 1991 Jul 15; 145(2):132-3.
53. Chazan B., Strahilevitz J., Millgram M.A., Kaufmann S., Raz R. *Bacteroides fragilis* vertebral osteomyelitis secondary to anal dilatation. *Spine*. 2001 Aug 15;26(16):E377-8.
54. Alegre-Sancho J.J., Juanola X., Narvaez F.J., Roig-Escofet D. Septic arthritis due to *Prevotella bivia* in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2000;67(3):228-9.
55. Gospodarek E., Tyloch F., Tyloch J. *Bacteroides melaninogenicus*, during Fournier's gangrene. *Med Dosw Mikrobiol*. 1994;46(3):195-200.
56. Maisel R.H., Karlen R. Cervical necrotizing fasciitis. *Laryngoscope*. 1994 Jul; 104(7): 795-8.
57. Deng F., Tang Z., Liu B., Wang C., Jian X. A study of anaerobic infection in maxillofacial region. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 1997;22(3):229-32.
58. Beumont M.G., Duncan J., Mitchell S.D., Esterhai J.L. Jr., Edelstein P.H. Veillonella myositis in an immunocompromised patient. *Clin Infect Dis*. 1995 Sep;21(3):678-9.
59. Lipsky B.A., Baker P.D., Landon G.C., et al. Antibiotic therapy for diabetic foot infections: comparison of two parenteral-to-oral regimens. *Clin Infect Dis* 1997;24(4):643-8.
60. Lipsky B.A., Berendt A.R., Deery G., et al. Guidelines for Diabetic Foot Infections. *CID* 2004;39: 885-910.
61. Lipsky B.A., Berendt A.R., Embil J., De Lalla F. Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(Suppl 1): S56-64.
62. Marti M.C., Auckenthaler R. Antibiotic prophylaxis in large bowel surgery: results of a controlled clinical trial. *Surgery*. 1983 Jan;93(1 Pt 2):190-6.
63. Willis A.T., Fiddian R.V.. Metronidazole in the prevention of anaerobic infection. *Surgery*. 1983 Jan;93(1 Pt 2):174-9.
64. McIntosh G.S., Jacob G., Townell N.H., Noone P. Prevention of post-appendectomy sepsis by mezlocillin and metronidazole: a prospective, randomized, double-blind trial. *J Antimicrob Chemother*. 1984 Nov;14(5):537-42.
65. Song F., Glenny A.M. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg*. 1998 Sep;85(9):1232-41.
66. Bergman L., Solhaug J.H. Single-dose chemoprophylaxis in elective colorectal surgery. A comparison between doxycycline plus metronidazole and doxycycline. *Ann Surg*. 1987 Jan;205(1):77-81.
67. Törnqvist A., Forsgren A., Leandroer L., Ursing J. Antibiotic treatment during surgery for diffuse peritonitis: a prospective randomized study comparing the effects

- of cefuroxime and of a cefuroxime and metronidazole combination. *Br J Surg*. 1985 Apr;72(4):261-4.
68. Skipper D., Karran S.J. A randomized prospective study to compare cefotetan with cefuroxime plus metronidazole as prophylaxis in elective colorectal surgery. *Infection*. 1989 Jan-Feb;17(1):20-5.
  69. Mittelkötter U., Rau H.G., Thiede A., Schildberg F.W., Kullmann K.H. Perioperative antimicrobial prophylaxis for colonic surgery: Present status in Germany. A prospective multicenter study with and without Metronidazole. *Zentralbl Chir*. 2001 Oct;126(10):799-804.
  70. Andaker L., Hojer H., Kihlstrom E., Lindhagen J. Stratified duration of prophylactic antimicrobial treatment in emergency abdominal surgery. Metronidazole-fosfomycin vs. metronidazole-gentamicin in 381 patients. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 185-192.
  71. Olsson-Liljequist B., Burman L.G. Introducing fosfomycin for surgical prophylaxis Emergence of resistance in aerobic faecal gramnegative bacteria of in-patients, hui not among strains causing infection after elective colorectal procedures. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 725-733.
  72. Tandon D.A., Bahadur S., Laldina H.C., Sundaram K.R. Role of prophylactic antibiotics in surgery for advanced head and neck cancer. *J Laryngol Otol*. 1992 Jul;106(7):621-4.
  73. Nair K.G., Kothari N.N., Sheth U.K. Letter: Intravenous metronidazole in amoebic liver abscess. *Lancet*. 1974 Jun 15;1(7868):1238.
  74. Chowcat N.L., Wyllie J.H. Intravenous metronidazole in amoebic enterocolitis. *Lancet*. 1976 Nov 20;2(7995):1143.
  75. Calleja Bello M., Colin Abarranco M. Amoebic liver abscess. Treatment with metronidazole by the intravenous route. *Prensa Med Mex*. 1979 May-Jun;44(5-6):112-4.
  76. Gall S.A., Edmisten C., Vernon R.P. Jr. Intravenous metronidazole in the treatment of ruptured amoebic liver abscess. *South Med J*. 1980 Sep;73(9):1274-5.
  77. Bukhari A.J. Ruptured amoebic liver abscess. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2003 Mar;13(3):159-60.
  78. Kudara N., Oana S., Onodera K., Ishida W., Terui T., Endoh M., Chiba T., Inomata M., Orii S., Suzuki K. Amoebic liver abscess with panperitonitis treated successfully with intravenous injection of metronidazole. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 2004 Jan 10;93(1):150-2.
  79. Haffar A., Boland F.J., Edwards M.S. Amoebic liver abscess in children. *Pediatr Infect Dis*. 1982 Sep-Oct;1(5):322-7.
  80. Satpathy B.K., Acharya S.K., Satpathy S. Comparative study of intravenous metronidazole and intramuscular dehydroemetine in amoebic liver abscess. *J Indian Med Assoc*. 1988 Feb; 86(2):38-40.
  81. Badalamenti S., Jameson J.E., Reddy K.R. Amoebiasis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 1999 Apr;2(2):97-103.
  82. Kimura M., Nakamura T., Nawa Y.; for the Research Group on Chemotherapy of Tropical Diseases, Japan. Experience with Intravenous Metronidazole to Treat Moderate-to-Severe Amoebiasis in Japan. *Am J Trop Med Hyg*. 2007 Aug;77(2):381-385.
  83. Khanna S., Chaudhary D., Kumar A., Vij J.C. Experience with aspiration in cases of amoebic liver abscess in an endemic area. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Jun;24(6):428-30.
  84. Spicer P.E., Clapham G. Multiple liver abscesses: an unusual case which demonstrates the importance of ultrasonography in the detection of liver pathology. *P N G Med J*. 1998 Jun;41(2):77-82.
  85. Kim S.Y., Syms M.J., Holtel M.R., Nauschuetz K.K. Acanthamoeba sinusitis with subsequent dissemination in an AIDS patient. *Ear Nose Throat J*. 2000 Mar;79(3):168, 171-4.
  86. Yedurapa K.G., Manchaiah, Nandish V.L., Madhusudhan. Amoebic liver abscesses presenting with psoas abscess. *J Assoc Physicians India*. 1992 Aug;40(8):550.
  87. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol*. 1999; (20): 247-80.
  88. Gyssens I.S. Preventing postoperative infections: current treatment recommendations. *Drugs*, 1999; 57(2): 175-85.