

Комбинированная антимикробная терапия урогенитальных инфекций у мужчин

Combination therapy of the urogenital infections in men

S. V. Popov

Nowadays, the growth of the urogenital infections frequency could be visible because of the introduction of the screening programs and utilization of the high-sensitive diagnostic methods and also because of the full registration of the primary cases.

Clinical significance of the sexually-transmitted diseases (STD) in young men is a consequence of the high transmission and acquisition risks of HIV-infection and the possibility of the development of the chronic diseases of genitalia, complicated in some cases by infertility. Modern antibiotics therapy, which is effective against the atypical intracellular microorganisms – causative agents of the non-gonococci urethritis – is performed using the medications groups of macrolides, tetracyclines and fluoroquinolones. Nitroimidazoles are still the only group for treatment of the patients with trichomoniasis. Of special interest is now a combination medication for mixed infection, which recently entered the market, Combyflox®, the combination of the ofloxacin 200 mg and ornidazole 500 mg in one tablet. This new drug has a number of merits: a high activity against Chlamydia, Mycoplasma and Trichomonas, ability to create high and stable concentrations in the tissues, long half-life period and good tolerance profile. These merits make this medication a good alternative for treatment of men with STD.

С.В. Попов

Лаборатория нейроурологии и уродинамики ФГБУ «Научный центр неврологии РАМН», Москва

В настоящее время наблюдается увеличение частоты встречаемости урогенитальных инфекций у мужчин, обусловленное эффективным внедрением скрининга и использованием высокочувствительных методов диагностики, а также полной регистрацией первичных случаев инфекций. В 2002 г. в США было зарегистрировано 835 тыс. больных, страдающих урогенитальной хламидийной инфекцией (УГХИ), а экономические потери от хламидийных заболеваний оценены в 1 млрд. долларов в год [1]. В Российской Федерации заболеваемость УГХИ в 2011 г. составляла 66,3 на 100 тысяч населения. Следует отметить, что в последнее время в Российской Федерации отмечено снижение уровня заболеваемости урогенитальным трихомонозом с 199,5 в 2006 г до 112,2 в 2011 г. на 100 000 населения [2]. Наиболее часто инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), у мужчин регистрируют в возрасте 20-24 лет. На втором месте по частоте встречаемости ИППП находится возрастная группа мужчин 15-19 лет, а на третьем – 25-

29 лет [3]. Клиническое значение ИППП у мужчин молодого возраста связано с повышенным риском передачи, а также приобретения ВИЧ-инфекции, и возможностью развития хронических воспалительных заболеваний половых органов, осложняющихся в ряде случаев бесплодием.

Негонококковые уретриты (НГУ) представляют собой обширную группу различных по этиологии и патогенезу воспалительных заболеваний мочеиспускательного канала, за исключением вызванных гонококками. По данным Aral S.O., ежегодно в мире выявляют 50 млн случаев НГУ. В Российской Федерации, по статистическим данным, регистрируют около 350 тысяч случаев НГУ каждый год [4]. Этиологическими агентами НГУ у мужчин являются Chlamydia trachomatis (16-24% случаев), Mycoplasma genitalium (11,5-41,7%), Trichomonas vaginalis (до 34,8%), а также условно-патогенные микроорганизмы Ureaplasma urealyticum и Mycoplasma hominis, частота обнаружения которых составляет от 10 до 50% [1,2,5]. Этиологическую структуру НГУ демонстрирует таблица 1 [6].

Таблица 1. Этиология негонококковых уретритов (по Barton S., Hay P., 1999, модиф.) [6]

| Основные агенты | Второстепенные агенты | Прочие причины |
|---|------------------------|--|
| Chlamydia trachomatis | Herpes simplex | Инвазивные лечебно-диагностические манипуляции |
| Mycoplasma genitalium | Аденовирус | Инородные тела |
| Ureaplasma urealyticum | Candida albicans | Стриктуры уретры |
| | Trichomonas vaginalis | Мочекаменная болезнь |
| | Neisseria meningitidis | Химические реагенты |
| | Haemophilus spp. | Синдром Стивенса-Джонсона |
| Микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом | | |

Механизм развития воспалительного процесса в уретре определяется состоянием ее слизистой. Антимикробная резистентность слизистой уретры зависит от ее механической целостности, выработки достаточного количества слизи секреторными эпителиальными клетками и определенным биохимическим составом уретральной слизи, обладающей противомикробным действием (иммуноглобулины, лизоцим и т.д.). При нарушении целостности слизистой в зону ее поражения внедряются микроорганизмы, что приводит к развитию воспалительного процесса [7].

Клиническими проявлениями острого уретрита являются обильные выделения из мочеиспускательного канала, боли, зуд и жжение в уретре, покраснение и отечность ее наружного отверстия, боль при мочеиспускании. Клиническая картина торпидного и хронического уретрита менее выражена и характеризуется дискомфортом и зудом в уретре, парестезией в области головки полового члена. Выделения из уретры беспокоят только по утрам или отсутствуют вообще. При этом в первые 2 месяца наличия таких симптомов уретрит называют торпидным, а при дальнейшем течении - хроническим [8].

Современными методами верификации атипичных внутриклеточных микроорганизмов – возбудителей НГУ являются молекулярно-биологические методы, основанные на обнаружении генетического материала внутриклеточных микроорганизмов. Чувствительность таких методов составляет 98-100%, а специфичность – 100%. Культуральное исследование считают методом диагностики, при помощи которого можно сравнивать эффективность других методик. Специфичность данного метода составляет 96-100%, а чувствительность – 70-80%.

К лабораторным методам, необходимым для диагностики клинически выраженных форм трихомониаза относят: микроскопическое исследование нативного препарата (световое, фазово-контрастное и темнопольное) - заболевания, которое должно проводиться немедленно, сразу после получения материала; микроскопию препарата, окрашенного 1% раствором метиленового синего, по Граму и Романовскому-Гимзе (чувствительность 40-60% из-за субъективной оценки результатов), а также молекулярно-

биологические методы исследования. Для верификации мало- и бессимптомных форм трихомониаза может применяться культуральное исследование [2].

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ НЕГОНОКОККОВЫХ УРЕТРИТОВ У МУЖЧИН

Всемирной Организацией Здравоохранения были разработаны специальные рекомендации, которым должны соответствовать препараты, применяемые для лечения ИППП: эффективность препарата не менее 95%, доступная цена, хорошая переносимость и малая токсичность, возможность однократного применения, пероральный прием, медленное развитие резистентности микроорганизмов к средствам терапии. Препараты выбора для лечения ИППП должны обеспечивать наилучшее соотношение между необходимой эффективностью и доказанной безопасностью лекарства [9]. Этиотропное лечение может назначаться после обследования обоих половых партнеров только при идентификации возбудителя. Следует отметить необходимость одновременного лечения половых партнеров и использования барьерных методов контрацепции при половых контактах в период терапии.

В настоящее время антимикробная терапия, эффективная в отношении атипичных внутриклеточных микроорганизмов - возбудителей НГУ, осуществляется препаратами из групп макролидов, тетрациклинов и фторхинолонов. Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных ИППП и урогенитальными инфекциями, разработанным Российским обществом дерматовенерологов и косметологов и опубликованным в 2012 г., препаратами выбора для лечения уретрита, обусловленного *Chlamydia trachomatis*, являются доксициклина моногидрат 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, джозамицин 500 мг 3 раза в сутки 7 дней и азитромицин 1 г однократно. В качестве альтернативных препаратов рекомендованы левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки 7 дней и офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки 7 дней. Продолжительность лечения уретрита, обусловленного *Mycoplasma genitalium*, должна составлять 10 дней теми же препаратами, кроме азитромицина.

Нитроимидазолы продолжают оставаться единственной группой антимикробных препаратов для этиотропной терапии трихомониаза. В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов, препаратами выбора для лечения уретрита, обусловленного *Trichomonas vaginalis*, являются метронидазол 500 мг 2 раза в сутки 7 дней, орнидазол 500 мг 2 раза в сутки 5 дней, тинидазол 500 мг 2 раза в сутки 5 дней. К альтернативным схемам терапии относят назначение этих препаратов однократно в дозах 2 г, 1,5 г и 2 г соответственно [2].

Установление излеченности хламидийной, микоплазменной и трихомонадной инфекций на основании методов амплификации РНК (NASBA) и культурального исследования рекомендовано проводить через 14 дней, при помощи методов ПЦР - через 1 месяц после окончания лечения.

В течение продолжительного времени лекарственные средства применяют в различных сочетаниях. Как правило, основной целью при этом является повышение эффективности лечения, а в ряде случаев и улучшение его переносимости. В настоящее время существует большое количество готовых комбинированных лекарственных препаратов, в том числе антимикробных. Комбинированные антимикробные препараты должны оптимизировать проведение фармакотерапии и расширять ее границы [10]. Так или иначе, каждый раз при очередном появлении на отечественном рынке нового комбинированного препарата возлагаются надежды на его высокую клиническую и бактериологическую эффективность, а также благоприятный профиль безопасности его компонентов, обеспечивающих долгосрочное успешное применение данного лекарственного средства в клинической практике. В связи с вышеизложенным, в контексте проблемы лечения урогенитальных инфекций у мужчин, особый интерес представляет недавно появившаяся на отечественном рынке оригинальная комбинация - антимикробный препарат для лечения микст-инфекций Комбифлокс®, представляющий собой сочетание 200 мг офлоксацина и 500 мг орнидазола в одной таблетке. Необходимо отметить, что всегда при назначении

комбинированного антимикробного препарата следует учитывать фармакологические свойства каждого из его компонентов. В связи с этим, в данной статье будут рассмотрены фармакологические свойства офлоксацина и орнидазола, а также результаты ряда клинических исследований, подтвердивших эффективность этих препаратов при лечении урогенитальных инфекций у мужчин.

ОФЛОКСАЦИН В ЛЕЧЕНИИ УРЕТРИТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО CHLAMYDIA TRACHOMATIS, MYCOPLASMA GENITALIUM, У МУЖЧИН

Офлоксацин широко применяется в мировой клинической практике с высокой клинической эффективностью с 1985 года. По химической структуре он является пиперазинилазамещенным фторхинолоном с дополнительно «встроенным» метилазамещенным оксазиновым ядром. Это соединение характеризуется стабильностью молекулы, практически не метаболизируется в организме и обеспечивает высокий уровень концентрации в тканях и органах. Механизм действия офлоксацина – антибиотика, относящегося к группе фторхинолонов, связан с ингибированием двух жизненно важных ферментов микробной клетки – ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, за счет чего нарушается синтез ДНК и происходит гибель микроорганизма. Офлоксацин проявляет высокую антимикробную активность в отношении хламидий и микоплазм, обеспечивая значительные концентрации в пораженных тканях и, что особенно важно, внутри полинуклеаров [11, 12, 13]. В ряде исследований была продемонстрирована способность данного препарата увеличивать продукцию ИЛ-2 при фитогемагглютинин-индуцированной трансформации лимфоцитов периферической крови человека, что свидетельствует о его модулирующем воздействии на субпопуляцию Т-лимфоцитов [14]. Кроме этого, было показано, что офлоксацин подавляет синтез фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-1, что подтверждает его противовоспалительную активность [15].

Офлоксацин обладает рядом достоинств, в их числе широкий спектр антимикробной активности, наиболее высокая активность in vitro среди фторхинолонов в отношении хламидий и микоплазм, высокая биодоступность при приеме внутрь (95%), создание высоких концентраций в тканях и клетках, превышающих сывороточные, хорошая переносимость [11, 12, 13]. Некоторые фармакокинетические характери-

цином по 200 мг 2 раза в сутки наблюдали в 58,2 %, после 10 дней терапии - в 96,8 %. У 46 больных с уретритом другой этиологии эрадикацию микроорганизмов регистрировали в 73,1% после 5 дней и в 79,4% - после 10 дней лечения офлоксацином. По данным еще одного исследования, после 10 и 20 дней терапии офлоксацином по 200 мг два раза в сутки клинический эффект регистрировали у 77% и 92% боль-

Таблица 2. Некоторые фармакокинетические характеристики офлоксацина (400 мг в один прием)

| | |
|--|-----------|
| Максимальная концентрация в плазме (мг/л) | 3,5 - 5,3 |
| Время достижения максимальной концентрации в плазме (часы) | 0,9 - 1,4 |
| Выведение с мочой (% от введенной дозы препарата) | 79 - 90 |
| Период полувыведения (часы) | 3,8 - 7,0 |

стики офлоксацина представлены в таблице 2.

В клинических исследованиях была подтверждена эффективность офлоксацина в лечении больных с хламидийными и микоплазменными НГУ. Эффективность препарата при данных инфекциях обусловлена его действием на внутриклеточную стадию развития микроорганизмов в результате хорошего проникновения в клетки макроорганизма и созданию в них концентраций, превышающих МПК для хламидий и микоплазм. Так, при назначении офлоксацина по 200 мг 2-3 раза в сутки в течение 14 дней 315 мужчинам с уретритом гонококковой, хламидийной и микоплазменной этиологии клиническая эффективность препарата при трехкратном назначении через 7 и 14 дней терапии при УГХИ составила 79,6% и 90,9%, а при двукратном - 73,6% и 85% соответственно. В другом исследовании (105 больных) элиминацию хламидий после 5 дней лечения офлокса-

ных хламидийным уретритом, а эрадикацию инфекции в 86% и 82% соответственно. По сводным данным серии исследований, при применении офлоксацина по 200-400 мг два раза в сутки (или по 400 мг один раз в сутки) в течение 7-28 дней при лечении 860 больных с УГХИ, эрадикации хламидий удалось добиться в 83%-100% случаев [11, 13]. Разница в эффективности обусловлена различными сроками контрольного наблюдения и использованием различных методов диагностики хламидийной инфекции. В серии работ также приведены данные о сопоставимой эффективности офлоксацина и доксицилина при терапии УГХИ. По результатам многочисленных исследований из группы фторхинолонов только офлоксацин был рекомендован Food and Drug Administration (США) для терапии НГУ, обусловленных Chlamydia trachomatis.

Необходимо отметить, что при терапии нехламидийных НГУ у мужчин в ряде исследований не было выявлено существенных различий по

Таблица 3. Профиль безопасности офлоксацина (по Падейской Е.Н., Яковлеву В.П., 1996, модиф.) [11]

| | |
|-----------------|--|
| Со стороны ЖКТ | флероксацин > пефлоксацин > спарфлоксацин > ципрофлоксацин > офлоксацин |
| Со стороны ЦНС | флероксацин > норфлоксацин > ципрофлоксацин > пефлоксацин > офлоксацин |
| Со стороны кожи | ломефлоксацин > пефлоксацин > ципрофлоксацин > офлоксацин > норфлоксацин |

эффективности между офлоксацином и доксициклином, а также эритромицином [11].

Большинство исследователей отмечают хорошую переносимость офлоксацина (табл. 3). Moller BR. с соавт. отмечает, что при лечении хламидийных инфекций офлоксацин является наиболее эффективным из всех фторхинолонов, учитывая достаточно высокую антимикробную активность офлоксацина в отношении микоплазм (МПК 0,5-2 мг/мл) и уреоплазм (МПК 2,0 мг/кг) [16].

Таким образом, приведенные результаты исследований демонстрируют высокую клиническую эффективность офлоксацина и целесообразность дальнейшего его применения при лечении НГУ у мужчин.

ОРНИДАЗОЛ В ЛЕЧЕНИИ УРЕТРИТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО TRICHOMONAS VAGINALIS, У МУЖЧИН

Нитроимидазолы являются ДНК-тропными препаратами с бактерицидным типом действия, с избирательной активностью в отношении микроорганизмов, имеющих ферментные системы, способные внутриклеточно восстанавливать нитрогруппу с образованием активных метаболитов. Мишенью действия восстановленных нитроимидазолов в микробной клетке являются ДНК, РНК и клеточные белки.

Антимикробный эффект этих препаратов реализуется за счёт:

- проникновения в микробную клетку;
- восстановления нитрогруппы под действием ферментных систем бактерий;
- антимикробного действия восстановленных продуктов;
- выведения из клетки образовавшихся внутриклеточно продуктов трансформации.

Восстановление нитроимидазолов в микробной клетке осуществляется под действием нитроредуктаз бактерий, катализирующих процесс взаимодействия в клетке белков групп ферридоксина с нитросоединениями. Процесс внутриклеточной трансформации нитроимидазолов сопровождается и образованием сво-

бодных радикалов, повреждающих ДНК (в аэробных условиях наблюдают снижение образования свободных радикалов). Продукты восстановления нитроимидазолов ингибируют синтез ДНК-микробных клеток, образуют комплексы с ДНК, вызывая ее разрушение и нарушают процесс репликации и транскрипции ДНК. Кроме того, продукты внутриклеточной трансформации нитроимидазолов обладают прямым цитотоксическим действием и нарушают процессы клеточного дыхания [17].

Необходимо отметить, что при создании орнидазола, исходно учитывались ранее известные недостатки других производных нитроимидазола. Таким образом, орнидазол оказался препаратом с улучшенными фармакокинетическими свойствами. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается в течение 3 часов. После однократного приёма 85% дозы выводится в течение первых пяти дней, что в ряде случаев, при подозрении на заражение, даёт возможность проводить срочную профилактику трихомониаза [18]. Биодоступность при пероральном применении в пределах 80%–100% позволила отказаться от его парентерального введения. Кроме этого, данный препарат способен обеспечивать в крови и органе-мишени устойчивые высокие концентрации, благодаря более медленному, в сравнении с метронидазолом, выведению из организма (периоды полувыведения 12,4 и 8,4 часов соответственно) [19]. В отличие от других производных нитроимидазола, орнидазол не ингибирует альдегиддегидрогеназу и совместим с алкоголем. По данным исследования *in vitro*, проведенного Inceboz T. с соавт., было показано, что орнидазол оказался более эффективным, чем метронидазол, в отношении трофозоитов *Trichomonas vaginalis* по показателям минимальных ингибирующей и летальной концентраций. Авторы продемонстрировали, что при одинаковой концентрации препаратов (50 мкг/мл) существенно большая доля трофозоитов утрачивает подвижность или погибает при добавлении орнидазола [20]. Данный препарат также хорошо сочетается с

антиинфекционными препаратами других групп. Широко распространено его применение в сочетании с фторхинолонами, макролидами, антимикотиками и противовирусными средствами. Следует отметить еще одно важное достоинство орнидазола: отсутствие резистентности к нему характерно не только для *Trichomonas vaginalis*, но и для других возбудителей, входящих в спектр его действия.

При проведении ранних исследований орнидазола при однократном применении в дозе 1,2 и 5 г при неосложнённом трихомониазе оказалось, что эффективность лечения составила 95-100%, но при этом часто наблюдали выраженные нежелательные явления при дозировках 2 и 5 г. По данным сравнительного исследования, проведенного Коганом Б.Г. и соавт., эффективность лечения урогенитального трихомониаза у мужчин метронидазолом и орнидазолом составила 67,8% и 92,3% соответственно [21]. В сравнительном исследовании, проведенном Хряниным А.А. и соавт., клиническая и микробиологическая эффективность метронидазола в лечении урогенитального трихомониаза у мужчин составила 57,6% и 77% соответственно, в то время как орнидазола - 94,5% и 98,2%. При этом у 59% больных, получавших метронидазол, были отмечены побочные реакции, а у 42,4% мужчин через 1-2 недели после окончания терапии сохранялись некоторые клинические проявления уретрита [19].

Таким образом, в данном исследовании была продемонстрировано, что орнидазол оказался значительно клинически эффективнее и безопаснее метронидазола при лечении урогенитального трихомониаза у мужчин.

Высокая противотрихомонадная активность, низкая частота побочных эффектов, а также фармакокинетические свойства орнидазола обуславливают возможность дальнейшего успешного применения этого препарата для лечения трихомонадного уретрита у мужчин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно предполагать, что недавно появившийся на отечественном

рынке комбинированный антимикробный препарат - Комбифлокс® займет особое место в арсенале эффективных лекарственных средств для терапии микст-урогенитальных инфекций у мужчин, обусловленных *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium*, а также *Trichomonas vaginalis*. Рекомендо-

ванная схема применения данного препарата по одной таблетке два раза в сутки в течение 7 - 10 дней представляется клинически и микробиологически эффективной и достаточной для терапии НГУ у мужчин. Ряд важных достоинств компонентов препарата, таких как высокая активность в отношении

внутриклеточных возбудителей и трихомонад, создание высоких и стабильных концентраций в тканях, длительный период полувыведения, хорошая переносимость обуславливают возможность успешного использования препарата Комбифлокс® для лечения уrogenитальных инфекций у мужчин. ■

Ключевые слова: уrogenитальные инфекции, негонококковый уретрит, хламидии, трихомонады, комбинированная терапия, офлоксацин, орнидазол.

Key words: urogenital infections, non-gonococci urethritis, Chlamydia, Trichomonas, combination therapy, ofloxacin, ornidazole.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дерматовенерология. Клинические рекомендации [под ред. Кубановой А.А.]. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 227-246.
2. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путём и уrogenитальными инфекциями. Клинические рекомендации [под ред. Кубановой А.А.]. // М.: Деловой Экспресс, 2012. 12 с.
3. Забиров К.И., Мусаков В.Ю., Самхарадзе А.Д., Ширшова Е.В., Разина С.Е. Негонококковые уретриты у мужчин. // *Consilium medicum*. 2005. Т.7, № 7. С. 526-532.
4. Гомберг М.А., Соловьёв А.М., Ковалык В.П. Негонококковые уретриты у мужчин: этиология и обоснование этиотропной терапии. // *Лечащий Врач*. 2006. № 7. С. 26- 31.
5. Ермоленко Д.К., Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Смирнова Т.С., Захаркив Ю.Ф. Уrogenитальный трихомониаз. // *Пособие для врачей*. СПб. — Великий Новгород, 2007. 96 с.
6. Barton S.E., Hay P.E. Handbook of genitourinary medicine. London: Arnold, 1999.
7. Сагалов А.В. Амбулаторно-поликлиническая андрология. // Челябинск: «Челябинская государственная медицинская академия», 2002. 240 с.
8. Horner P.J. European guideline for the management of urethritis. // *Int J STD AIDS*. 2001. Vol. 12. P.63-67.
9. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н.]. // М.: 2002. С.248.
10. Машковский М.Д. Лекарства XX века. М.: Новая Волна, 1998. С.217- 219.
11. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Офлоксацин (Таривид). Антибактериальный препарат из группы фторхинолонов. М.: 1996. 116 с.
12. Яковлев В.П. Место офлоксацина в амбулаторной практике: опыт 15- летнего применения. // *Инфекции и антимикробная терапия*. 2000. Т. 2, № 5. С. 154- 156.
13. Гомберг М.А., Соловьёв А.М. Относится ли офлоксацин к разряду универсальных антибактериальных препаратов, используемых в венерологии? // *Инфекции, передаваемые половым путём*. 2000. № 5. С. 22- 29.
14. Антибиотики и противоинфекционный иммунитет [под ред. Ющука Н.Д., Балмасовой И.П., Царёва В.Н.] М.: Практическая медицина. 2012. С. 208-221.
15. Dalhoff A, Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. // *Lancet Infect Dis*. 2003. Vol. 3, № 7. P.359- 371.
16. Møller BR, Herrmann B, Ibsen NH, Halkier-Sørensen L, From E, Mårdh PA. Occurrence of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in non-gonococcal urethritis before and after treatment in a double-blind trial of ofloxacin versus erythromycin. // *Scand J Infect Dis Suppl*. 1990. Vol. 68. P. 31-34.
17. Падейская Е.Н. 5- Нитроимидазолы- антимикробные препараты для лечения бактериальных и протозойных инфекций. // *Consilium medicum*. 2004. Т.6, № 1. С. 32- 40.
18. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Уrogenитальный трихомониаз. // *Лечащий Врач*. 2003. № 7. С. 10- 14.
19. Хрянин А.А. Проблема выбора в лечении трихомонадной инфекции: метронидазол или орнидазол? // *Клиническая дерматология и венерология*. 2006. № 4. С. 51- 53.
20. Inceboz T. et al. Comparative in vitro cytotoxic effects of ornidazole, metronidazole and ciprofloxacin against *Trichomonas vaginalis* trophozoites. // *J Chemother*. 2004. Vol. 16, № 5. P.459- 462.
21. Коган Б.Г., Барабанчик Т.В. Современная этиотропная терапия трихомониаза. // *Ліки України*. 1999. № 10. С. 30- 33.