



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ *Метронидазол 500 мг (FARMAPRIM SRL)* И *Флагил (LABORATOIRE AVENTIS)* ПРИ ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

### THE COMPARATIVE ESTIMATION OF EFFICIENCY IN THE TREATMENT OF BACTERIAL VAGINOSIS OF BOTH DRUGS: *METRONIDAZOL 500 MG (FARMAPRIM LDT)* AND *FLAGIL (LABORATOIRE AVENTIS)*

#### Резюме

В работе рассмотрена проблема бактериального вагиноза в структуре инфекционных заболеваний нижних отделов половых путей у женщин. Дана сравнительная оценка клинико-лабораторной эффективности исследуемых лекарственных средств Метронидазол 500 мг (FARMAPRIM SRL, Республика Молдова) и Флагил (Laboratoire Aventis) в лечении бактериального вагиноза.

Валентин ФРИПТУ<sup>1</sup>, Юрий РОЦИН<sup>2</sup>,  
Татьяна РЕВЕНКО<sup>3</sup>, Людмила РАЙЛЯН<sup>3</sup>,

<sup>1</sup> д.м.н., профессор, зав. Кафедрой Акушерства и Гинекологии ГМУМиФ «Н.Тестемицану»;

<sup>2</sup> д.м.н., профессор;

<sup>3</sup> докторант

#### Summary

The problem of bacterial vaginosis in the structure of infections diseases of women of lower parts of genital tract is reflected in the study. The comparative estimation of clinical and laboratory efficiency of both researched drugs Metronidazol 500 mg (FARMAPRIM LDT) and Flagil (Laboratoire Aventis) in the treatment of bacterial vaginosis is given.

#### Введение

Среди вагинальных инфекций влагалища у женщин детородного возраста наиболее широко распространенным заболеванием является бактериальный вагиноз (БВ), частота возникновения которого варьирует от 30 до 80%<sup>1,4</sup> всех инфекционных поражений влагалища. Симптоматика БВ развивается по типу дисбактериоза и имеет полимикробную этиологию. В 24-50% случаев БВ протекает бессимптомно, без проявлений болевого синдрома, выраженных клинических проявлений и признаков воспаления, что является причиной поздней диагностики (только при помощи микробиологических методов исследования) и лечения<sup>1,9</sup>. Особую актуальность данной патологии придает достаточно высокая частота хронизации процесса, последующее рецидивирующее течение. В нижних отделах половых путей накапливаются в больших концентрациях условно-патогенные микроорганизмы, являющиеся основной причиной различных осложнений на уровне шейки матки, матки и ее придатков и развития бесплодия. Интерес к этой проблеме также связан с возможностью осложнения течения беременности, преждевременных родов, развития хориоамнионита, интраамниальной инфекции, передачи инфекции плоду и заболеваемости детей первых дней жизни, послеродового эндометрита, послеоперационных воспалительных осложнений и т.д. На фоне БВ увеличивается риск заражения заболеваниями, передающимися половым путем (в том числе и ВИЧ-инфекцией). Заслуживают внимания и данные о связи БВ с неопластическими процессами шейки матки.

В патогенезе БВ важное значение имеют гормональные нарушения, местное или системное лечение антибиотиками, цитостатиками, применение оральных контрацептивов, длительное использование внутриматочной спирали, нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, стрессовые воздействия, гигиенические факторы и другие состояния, ведущие к нарушению иммунной реактивности и неспецифической защиты организма. Выше перечисленные факторы способствуют развитию патологических сдвигов в вагинальном микроценозе<sup>3,7</sup>.

Для БВ характерными являются следующие изменения в составе микрофлоры: общая микробная обсемененность превышает  $10^9$  КОЕ/мл; резкое снижение или отсутствие лактобацилл ( $<10^4$  КОЕ/мл) и их замена на полимикробные ассоциации с повышением количества анаэробных микроорганизмов и гарднерелл (*Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mobiluncus* spp. и др.). Специфических возбудителей БВ не существует, в роли этиологического фактора выступают анаэробные и факультативно-анаэробные ассоциации бактерий: *Bacteroides species*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus species*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella* и т.д.<sup>1,2,6</sup>.

Клиническими симптомам, характерными для БВ являются обильные выделения из половых путей белого или серого цвета, часто с неприятным запахом, особенно после полового акта или во время менструации, редко могут встречаться зуд, дизурические расстройства, диспареуния.

Диагностика БВ основана на оценке характера вагинальных выделений, рН-метрии вагинального отделяе-

мого (>4,5), положительном тесте на летучие амины (появление специфического запаха летучих аминов при взаимодействии вагинальных выделений с 10%-ным раствором КОН; специфичность теста - 94%), выявлении «ключевых» клеток при микроскопии (специфичность теста близка к 100%) - широко известные диагностические критерии R. Amsel и соавт. (1983). При наличии трех из четырех указанных критериев диагноз БВ следует считать подтвержденным<sup>1,9</sup>.

Успех терапии БВ зависит от своевременного выявления и назначения этиотропного и патогенетического лечения, которое направлено на элиминацию условно-патогенных микроорганизмов и восстановление нормальной микрофлоры влагалища<sup>1,3,5,6,8</sup>. Препаратами выбора для лечения БВ являются лекарственные средства, воздействующие на анаэробные микроорганизмы: метронидазол и клиндамицин, эффективность которых составляет 80-90%. При развитии кандидозной инфекции необходимо применение и антимикотических препаратов. Комплексное лечение БВ, после применения антимикробных лекарственных средств, включает также назначение таких биотерапевтических препаратов (эубиотиков), как ацилакт, бифидумбактерин, бифидин, которые стимулируют рост лактофлоры влагалища, повышают защитные свойства влагалища и снижают число рецидивов.

При назначении антибактериальной системной терапии БВ нередко наблюдаются побочные реакции - диспепсия, головокружение, головная боль, аллергические реакции. Поэтому многие практикующие врачи предпочитают локальный (вагинальный) путь введения препаратов, который не уступает по эффективности оральной терапии, а также снижает риск развития побочных реакций.

### Цель исследования

Провести сравнительный анализ клиническо-лабораторных показателей эффективности лекарственных средств Метронидазол 500 мг, суппозитории вагинальные (FARMAPRIM SRL, Республика Молдова) и Флагил (Laboratoire Aventis) и их переносимости при лечении бактериального вагиноза.

### Материал и методы исследования

Сравнительное клиническое исследование лекарственных средств Метронидазол 500 мг, суппозитории вагинальные, производства фармацевтической компании FARMAPRIM SRL, Республика Молдова и Флагил (Laboratoire Aventis) было проведено на Кафедре Акушерства и Гинекологии ГУМФ им. «Н.Тестемицану» при I-ой Городской больнице в отделении септической гинекологии. Каждый вагинальный суппозиторий указанных препаратов содержит 500 мг метронидазола. Метронидазол - антисептик и противомикробный препарат широкого спектра действия с высокой активностью в отношении простейших (*Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*) и облигатных анаэробных бактерий (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.)

В проспективное исследование рандомизированно были включены 46 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с диагнозом бактериальный вагиноз, которые были разделены на две сравнимые группы (по 23 пациентки). Пациенткам I-ой группы назначали Метронидазол 500 мг по 1 суппозиторию интравагинально 1 раз в день (на ночь) в течение 10 дней, во II-ой группе применяли Флагил в том же режиме. Для мониторинга результатов лечения пациентки были обследованы (жалобы, гинекологическое обследование) на 3 день, 7 день и 10 день лечения. Лабораторные исследования проводили до начала лечения и после окончания курса лечения.

Критериями для включения в исследование были наличие клинических признаков и лабораторных показателей бактериального вагиноза.

Критериями исключения из группы исследования были беременность, период менструации, предшествующая антибиотикотерапия (14 дней), вагинальные инфекции смешанной этиологии, специфические генитальные инфекции, такие как: хламидиоз, трихомониаз и гонорея.

Для установления диагноза, определения эффективности терапии и оценки полученных результатов применяли: 1. Анамнестические данные, жалобы; 2. Гинекологическое обследование; 3. Лабораторные методы диагностики: а) рН-метрия вагинального секрета; б) аминный тест; в) выявление «ключевых» клеток при микроскопии влажных неокрашенных препаратов вагинального отделяемого и мазков, окрашенных по Граму; 4. Методы медицинской статистики (специализированные компьютерные программы Microsoft Excel).

### Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток в первой группе составил 30,9 лет, во второй - 31,3 лет. Длительность течения вагинальной инфекции у пациенток в обеих группах не превышала 2,5 месяцев. При обследовании пациенток были выявлены факторы риска и фоновая патология: нарушение менструального цикла (олигоменорея) - 6 (26%) пациенток в первой группе и 7 (30,4%) пациенток во второй; хронический сальпингоофорит - 8 (34,7%) пациенток в первой группе и 5 (21,7%) пациенток во второй группе, миома матки - 3 (13%) пациентки в первой группе и 2 (8,6%) пациентки во второй группе; оральную гормональную контрацепцию применяли 11 (47,8%) пациенток в первой группе и 10 (43,5%) пациенток во второй группе; длительное использование внутриматочной спирали - 5 (21,7%) пациенток в первой группе и 3 (13%) пациентки во второй группе.

Динамика клинических проявлений и эффективности лечения БВ у пациенток обеих групп представлена в таблице 1.

До начала лечения пациентки (100%) обеих групп предъявляли жалобы на умеренные или обильные вагинальные выделения белого или бело-серого цвета, неприятный «рыбный» запах белей отмечали 95,7% первой группы и 91,3% больных второй группы. Неприятные ощущения в виде зуда и жжения в области вульвы и влагалища отмечали 30,4% пациенток первой группы и 26% пациенток второй группы. По этим показателям до лечения у пациенток исследуемых групп не были выявлены статистические достоверные различия.

На фоне проводимого лечения наблюдалось улучшение общего состояния и уменьшение клинических проявлений.

Так, на 3 день лечения на основании субъективных критериев и результатов гинекологического осмотра в первой группе констатировали уменьшение количества вагинальных выделений у 52,2%, исчезновение неприятного «рыбного» запаха вагинальных выделений - у 78,3% и зуда - у 87% пациенток; во второй группе наблюдали уменьшение указанных симптомов у 56,5%, 73,9% и 82,6% больных, соответственно.

На 7-ой день лечения пациентки обеих групп отметили отсутствие неприятного запаха. На неприятные ощущения (зуд) в области гениталий в обеих группах жаловалась 1 пациентка, наличие незначительных выделений констатировали у 21,7% больных первой группы и у 26,1% больных второй группы. К концу лечения на (10 день лечения) пациентки исследуемых групп отметили значительное улучшение состояния, отсутствие жалоб и клинических проявлений. В обеих группах на 10 день лечения 2 пациентки отметили наличие незначительных по количеству вагинальных выделений.

Таблица 1

## Мониторинг клинических симптомов в исследуемых группах

Показатель	1 группа				2 группа			
	Период лечения				Период лечения			
	До n/%	3 День n / %	7 День n / %	10 День n / %	До n / %	3 День n / %	7 день n / %	10 день n / %
Неприятный запах	22 / 95,7	5 / 21,7	0	0	21 / 91,3	6 / 26,1	0	0
Обильные выделения	18 / 78,3	0	0	0	17 / 73,9	0	0	0
Умеренные выделения	5 / 21,7	11 / 47,8	0	0	6 / 26	10 / 43,5	0	0
Незначительные выделения	0	0	5 / 21,7	2 / 8,7	0	0	6 / 26,1	2 / 8,7
Зуд, жжение в области гениталий	7 / 30,4	3 / 13	1 / 4,3	0	6 / 26	4 / 17,4	1 / 4,3	0

Примечание: n - число больных

Таблица 2

## Результаты лабораторных показателей в исследуемых группах до начала лечения

Показатель	1 группа	2 группа
	До лечения	
pH вагинального отделяемого >4,5	23	23
Положительный аминный тест	22	21
<b>Микроскопия мазка</b>		
Наличие "ключевых" клеток	23	23
Массивная общая микробная обсемененность	23	23

По данным лабораторных показателей исследуемые группы до начала лечения были сопоставимы (таб. 2). Показатель pH-метрии влагалищного отделяемого у всех пациенток (100%) исследуемых групп превышал 4,5. Аминный тест был положительным у 22 (95,6%) пациенток первой группы и у 21 (91,3%) больных второй группы.

При микроскопии мазков окрашенных по Грамму "ключевые клетки" - зрелые эпителиальные клетки с адгезированными на них в большом количестве микроорганизмами были обнаружены у всех пациенток (100%) в исследуемых группах. В обеих группах в 100% случаев констатировали выраженную общую микробную обсемененность.

Результаты лабораторных исследований, полученные после лечения, выявили положительную динамику:

- у всех больных (100%) в обеих группах наблюдали нормализацию pH влагалищного секрета;
- отсутствие "ключевых клеток" у пациенток (100%) обеих групп;
- отрицательный аминный тест у пациенток (100%) обеих групп;
- резкое уменьшение общей микробной обсемененности у пациенток (100%) обеих групп.

В обеих группах на фоне применения исследуемых лекарственных средств были зарегистрированы по 2 случая нежелательного действия такого, как усиление жжения в течение 30-40 минут после введения суппозитория в первые два дня от начала лечения. На 7 день лечения у пациенток в обеих группах были выявлены по одному случаю появления умеренно выраженной тошноты. Проявления и степень выраженности указанных нежелательных явлений не потребовало отмены лекарственных средств.

Таким образом, на основании полученных результатов при лечении женщин, страдающих бактериальным

вагинозом нижних отделов половых путей, можно констатировать клиническую эффективность лекарственного средства Метронидазол 500 мг (FARMAPRIM SRL), не уступающую эффективности лекарственному средству Флагил (Laboratoire Aventis).

## Выводы

1. Оба исследуемых лекарственных средства продемонстрировали достоверную эффективность, подтвержденную положительной динамикой клинических проявлений и результатов лабораторных исследований.

2. Существенных различий по выраженности терапевтического эффекта между исследуемыми лекарственными средствами не было выявлено.

3. Исследуемые лекарственные средства характеризуются удовлетворительной переносимостью.

## Литература

1. ПРИЛЕПСКАЯ В. Н., БАЙРАМОВА Г. Р. - Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза. Росс. Мед. Жур. 2002; 18: 21-24
2. МУРАВЬЕВА В. В., АНКИРСКАЯ А. С. - Особенности микробиологии влагалища при бактериальном вагинозе и вагинальном кандидозе. Акуш. и гинекол. 1996; 6: 27-30
3. Диагностика и лечение бактериального вагиноза: Методическое пособие. Ассоциация акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга. СПб., 1999; 28 с.
4. БЕРЕЖ ДЖ., АДАШИ И., ХИЛЛАРД П. - Гинекология. М., 2002
5. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под редакцией Л. С. Стречунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. М.: Боргес, 2002; 384 с.
6. КИРА Е.Ф. - Бактериальный вагиноз. СПб.: НЕВА-ЛЮКС, 2001; 364 с.
7. ĀRRBĪĎĪ F.J., AUSTIN Ď., LOUV W.C. ET AL. - A follow-up study of methods of contraception, sexual activity, and rates of trichomoniasis, candidiasis and bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 163(2): 510-514
8. HANDSFIELD H. - Principles of treatment of STD. Sexually transmitted diseases. Eds. K. Holmes, P.A. Mardh, F. Sparling et al, McGraw-Hill, 1999; 711-721
9. KLEBANOFF M. A., SCHWEBKE J. R., ZHANG J. Īt al. - Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. Obstet Gynecol. 2004; 104 (2): 267-272
10. Weir E. - Bacterial vaginosis: more questions than answers. Clinic. Med. Am. J. 2004; 171(5): 448
11. ALFONSI G. A., SHLAY J.C., PARKER S. - What is the best approach for managing recurrent bacterial vaginosis. J.Fam.Pract. 2004; 53(8): 650-652