



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАГИНАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ МЕТРОМИКОН-НЕО (FARMAPRIM SRL) И НЕО-ПЕНОТРАН (SCHERING) ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВАГИНИТОВ СМЕШАННОЙ ЭТИОЛОГИИ

THE COMPARATIVE ESTIMATION OF EFFICIENCY IN THE TREATMENT OF VAGINITIS OF MIXT AETIOLOGY OF BOTH VAGINAL SUPPOSITORIES : METROMICON-NEO (FARMAPRIM LTD) AND NEO-PENOTRAN (SCHERING)

Резюме

В данном исследовании было проведено сравнительное изучение клинико-лабораторной эффективности лекарственных средств Метромикон-Нео (FARMAPRIM SRL, Республика Молдова) и Нео-Пенотран (SCHERING, Германия) суппозитории вагинальные при лечении вагинитов смешанной этиологии.

**Валентин ФРИПТУ, д.м.н., профессор,
зав. Кафедрой Акушерства и Гинекологии
ГУМФ им. „Н.Тестемицану”
Юрий РОЩИН, д.м.н., профессор
МДЦ „Modus Vivendi”
Александр ДИКУСАР, к.м.н.,
директор МДЦ „Modus Vivendi”
Анжела ПАВЛЕНКО, к.м.н., НИИ ОЗМиР**

Summary

In this study the data of comparative evaluation of clinical and laboratory efficiency of both researched drugs Metromicon-Neo (FARMAPRIM LTD) and Neo-Penotran (SCHERING) in the treatment of vaginitis of mixt aetiology are given.

Введение

Воспалительные заболевания нижнего отдела гениталий занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической заболеваемости. В настоящее время инфекционные заболевания достаточно редко вызываются одним возбудителем. Наряду с основными патогенными микроорганизмами, значительную роль в развитии заболеваний женских половых органов инфекционной этиологии играет активация условно-патогенной микрофлоры влагалища [1].

К основным формам инфекционных заболеваний вульвы и влагалища относятся бактериальный вагиноз (БВ), кандидозный вульвовагинит (КВ) и трихомонадный вагинит (ТВ), а также смешанные виды инфекции или инфекции, развившиеся на фоне выраженного дисбаланса в составе микроценоза влагалища, которые составляют от 10 до 30% случаев в структуре инфекционных заболеваний нижнего отдела половых путей. Так, например, очень часто встречается сочетание таких инфекций, как бактериальный вагиноз и кандидозный вульвовагинит [2,7,11].

Бактериальный вагиноз является наиболее распространенным заболеванием у женщин детородного возраста, частота которого варьирует от 30 до 80% в структуре воспалительных заболеваний [1,5,6]. БВ характеризуется как состояние влагалищного дисбиоза, характерным признаком которого является массивная микробная обсемененность влагалищного биотопа (>10⁹ КОЕ/мл) с абсолютным преобладанием строгих анаэробов, *Gardnerella vaginalis* и минимальное количество или полное отсутствие лактобактерий (<10⁴ КОЕ/мл) [1,5].

В 24-50% случаев БВ протекает бессимптомно, без выраженных клинических проявлений и признаков воспаления. Данный факт является причиной поздней диагностики и соответствующей терапии, а нередко – нелеченности, что приводит к хронизации процесса и последующему рецидивирующему течению. БВ способствует развитию заболеваний шейки матки, матки и ее придатков, угрозе прерывания беременности, осложнению течения беременности, развитию хориоамнионита, преждевременным родам, внутриутробному инфицированию плода и постнатальному инфицированию новорожден-

ных [1,5]. Препаратами выбора для лечения БВ являются лекарственные средства, воздействующие на анаэробные микроорганизмы - метронидазол и клиндамицин [1,5,8].

Частота кандидозного вульвовагинита за последние 10 лет удвоилась и варьирует, по данным разных авторов, от 24 до 45% в структуре инфекционных заболеваний вульвы и влагалища. У женщин репродуктивного возраста встречается в 80% случаев, в климактерическом периоде - в 30% случаев, у беременных - в 30-46% случаев, перед родами частота выявления может увеличиться до 45-50% [2,3,4,7]. Наиболее частым возбудителем неосложненного КВ (85-90%) является *Candida albicans*. Выделяют следующие клинические формы КВ: кандиданосительство, острую (не более 2 месяцев) и хроническую (более 2 месяцев). Особый интерес представляет рецидивирующая форма КВ (наличие 4 или более эпизодов заболевания в год, чередующихся с неманифестными периодами), наблюдающаяся у 5% женщин с КВ, которая рассматривается как вариант течения хронической формы заболевания.

Грибковая вагинальная инфекция является частой причиной развития осложнений, как и при БВ, а при несвоевременном выявлении способствует диссеминации кандидозной инфекции из влагалища на другие органы и системы и формированию генерализованных форм кандидоза [2,12,13].

На современном этапе при лечении КВ клиницисты используют следующие группы антимикотических средств: - антибиотики (нистатин, натамицин и др.); - препараты имидазолового ряда (кетоназол, клотримазол и др.); - препараты триазолового ряда (флуконазол, интраконазол); - комбинированные препараты (полижинакс, Клион Д, и др.); - прочие (гризеофульвин, повидон-йод, нитрофунгин и др.) [14].

Трихомонадный вагинит (ТВ) - воспалительное заболевание, передающееся преимущественно половым путем и вызываемое *Trichomonas vaginalis*. В последние годы прослеживается тенденция к уменьшению заболеваемости ТВ. Однако, учитывая склонность к хроническому течению инфекции, возможность рецидивирования и высокий риск развития осложнений со стороны репродуктивной системы (как гинекологической, так и акушерской патологии) проблема диагностики и лечения ТВ остается актуальной. **Частота инфицирования** ТВ женщин в развитых странах составляет 2-10%, в развивающихся — 15-40%. Как моноинфекция диагностируется у 10,5% больных, в качестве различных комбинаций ассоциированных микроорганизмов — у 89,5%. По данным статистики, до 40% женщин, обращающихся в венерологические учреждения, являются носителями *Trichomonas vaginalis* [9, 10]. Для лечения трихомонадной инфекции используют препараты имидазоловой группы (метронидазол, тинидазол, орнидазол, секнидазол, флюнидазол, ниморазол и др.)

Указанные формы вагинитов объединяет схожесть клинических проявлений и симптомов. Учитывая отсутствие специфичности клинических признаков, для уточнения этиологического фактора заболевания обязательно следует использовать лабораторные методы исследования. Правильная идентификация возбудителя и назначение адекватной терапии имеют решающее значение для успешного лечения вагинита, предотвращения персистенции

и рецидивирования инфекции. Однако нередко на практике лечение необходимо начинать до получения лабораторных результатов, так как определение возбудителя требует некоторого времени и не всегда удается получить эти данные (незначительное число микроорганизмов в исследуемом материале, отсутствие лаборатории, недостаточная квалификация врача, сочетание 2-х и более возбудителей и др.). Поэтому, при смешанных инфекциях, с целью повышения эффективности действия противомикробных препаратов (после взятия анализа), клиницисты нередко отдают предпочтение комбинированным лекарственным средствам для местного применения, обладающих широким спектром действия и способных воздействовать на несколько микроорганизмов различных видов.

Целью исследования являлось проведение сравнительного анализа клинико-лабораторной эффективности и переносимости вагинальных суппозиторий Метромикон-Нео (FARMAPRIM, Республика Молдова) и Нео-Пенотран (SCHERING, Германия) при лечении вагинитов смешанной этиологии.

Материал и методы исследования

Сравнительное клиническое исследование лекарственных средств Метромикон-Нео, суппозитории вагинальные (FARMAPRIM SRL, Республика Молдова) и Нео-Пенотран, суппозитории вагинальные (SCHERING, Германия) было проведено на Кафедре Акушерства и Гинекологии ГУМФ им. «Н.Тестемицану» при I-ой Городской клинической больнице, в отделении септической гинекологии в период с 10 сентября по 20 декабря 2006 года.

Каждый вагинальный суппозиторий указанных препаратов содержит 500 мг метронидазола и 100 мг миконазола нитрат. 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.). К миконазолу наиболее чувствительными являются дерматомицеты и дрожжи. Препарат активен в отношении возбудителя разноцветного лишая *Malassezia furfur*, возбудителей некоторых дерматомикозов (*Candida albicans*, *Trichophyton*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum*), *Dimerphons fungi*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Pityrosporum*, *Torulopsis glabrata*, *Pseudallescheria boydii*; некоторых грамположительных микроорганизмов, включая стафилококки и стрептококки.

В проспективное слепое исследование рандомизированно были включены 76 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет, страдающих вагинитами смешанной этиологии (БВ+КВ) и которые были разделены на две 2 сравнимые группы (по 38 пациенток).

Критериями для включения в исследование были наличие клинических признаков и лабораторных показателей вагинитов смешанной этиологии.

Критериями исключения из группы исследования были, гиперчувствительность к компонентам препарата, беременность, период менструации, противогрибковая, противопротозойная и антибактериальная терапия

в течение 2-х предшествующих недель, хламидиоз, хронические рецидивирующие инфекции.

Пациенткам первой группы был назначен Метромикон-Нео, суппозитории вагинальные (FARMAPRIM, Республика Молдова) по 1 суппозиторию интравагинально 1 раз в день (на ночь) в течение 14 дней. Пациентки второй группы применяли Нео-Пенотран (SCHERING, Германия) в том же режиме. С целью выявления эффективности лечения (улучшение или отсутствие улучшения) пациентки обеих групп были обследованы (жалобы, гинекологический осмотр) на 7 день и 14 день лечения. Лабораторные исследования проводили до начала и после окончания курса лечения.

Для установления диагноза и определения эффективности терапии применяли: 1. Анамнестические данные, жалобы; 2. Общеклиническое обследование; 3. Гинекологическое обследование; 4. Лабораторные методы диагностики: а) рН-метрия вагинального секрета; б) аминный тест; в) микроскопия мазка.

Критериями оценки эффективности проводимого лечения являлись: общая оценка врача в период лечения и по окончании исследования, динамика результатов вагинальных исследований, субъективная оценка пациенток на протяжении лечения и после окончания курса лечения.

Для оценки полученных результатов применялись методы медицинской статистики с применением специализированных компьютерных программ Microsoft Excel.

Клинические исследования были проведены в соответствии с нормами медицинской этики и Хельсинкской Декларации 1975 года, пересмотренной в 1983 году.

Результаты исследования

Средний возраст в первой группе составил 29,9 лет, во второй – 30,2 лет. Значительное число женщин ранее страдало гинекологической патологией: нарушение менструального цикла - у 7 (18,4%) пациенток в первой группе и у 10 (26,3%) пациенток во второй; хронический сальпингоофорит - у 11 (28,9%) пациенток в первой группе и у 10 (26,3%) пациенток во второй группе. Экстрагенитальная патология: сахарный диабет у 4 (10,5%) пациенток в первой группе и у 5 (13,5 %) пациенток во второй группе; дисбактериоз кишечника у 3 (7,9 %) пациенток в первой группе и у 1(2,6 %) пациенток во второй группе; ожирение у 2 (5,2%) пациенток в первой группе и у 1(2,6 %) пациенток во второй группе.

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

Все пациентки из обеих групп (100 %) до начала лечения предъявляли жалобы на наличие обильных выделений из половых путей, зуд и жжение в области гениталий (вульва и влагалище). Неприятный запах влагалищного выделяемого отмечали 71,1% женщин в первой группе и 73,7% пациенток во второй группе. Наличие дизурических явлений отмечали 92,1% пациенток в первой и во второй группах.

При гинекологическом осмотре у всех женщин в исследуемых группах выявлены следующие клинические симптомы: отечность и гиперемия слизистых оболочек (100% в каждой группе), белесоватый налет на стенках влагалища у 34,2% пациенток в первой группе и у 20,3%

больных во второй группе, обильные слизисто-гнойные выделения констатировали у 65,7% пациенток в первой группе и у 78,9% больных во второй группе, при обработке слизистой влагалища раствором Люголя мелкая точечность с йоднегативными участками была выявлена у 71,8% пациенток в первой группе и у 64,1% больных во второй группе.

Таблица 1

Мониторинг клинических симптомов в исследуемых группах

Показатель	1 группа			2 группа		
	Период лечения			Период лечения		
	До n/%	7 день n / %	14 день n / %	До n / %	7 день n / %	14 день n / %
Жалобы						
Неприятный запах	27 / 71,1	3 / 11,1	0	28 / 73,7	2 / 7,1	0
Патологические выделения	38 / 100	2 / 5,3	0	38	3 / 7,8	0
Зуд, жжение в области гениталий	38	2 / 5,3	0	38	2 / 5,3	0
Дизурические явления	35 / 92,1	5 / 14,3	3 / 8,6	35 / 92,1	5 / 14,3	2 / 5,7
Гинекологический осмотр						
Характер влагалищных выделений						
Слизисто-гнойные	25 / 65,8	4 / 16	0	30 / 78,9	3 / 10	0
Творожистые	13 / 34,2	1 / 7,7	0	8 / 21,1	1 / 12,5	0
Симптом «манной крупы»	13 / 34,2	0	0	8 / 21,1	0	0
Отечность, гиперемия слизистых оболочек	38	8 / 21,1	2 / 5,3	38	7 / 18,4	1 / 2,6

На фоне проводимого лечения наблюдалось улучшение общего состояния и уменьшение клинических проявлений. На 7 день лечения на основании субъективных критериев и результатов гинекологического осмотра в первой группе констатировали отсутствие патологических влагалищных выделений у 94,7% пациенток в первой группе и у 92,2% пациенток во второй группе, зуда и жжения – в равной степени по 94,7% у пациенток как первой, так и второй групп. На неприятный запах влагалищных выделений продолжали предъявлять жалобы 11,1% пациенток первой группы и 7,1% пациенток второй группы (из числа пациенток предъявляющих данную жалобу). Дизурические явления, в меньшей степени выраженные сохранялись у 14,3% пациенток в первой группе и у 11,1% пациенток второй группы. Уменьшение гиперемии и отечности слизистой влагалища констатировали у 78,9% пациенток в первой группе и у 81,6% пациенток во второй группе. Слизисто-гнойные выделения констатировали у 16% пациенток

в первой группе и у 10% больных во второй группе, белесоватый налет отмечался - у 7,7% пациенток в первой группе и у 12,5% больных во второй группе (из числа больных с установленными симптомами до лечения).

На 14-ой день лечения пациентки обеих групп отмечали значительное улучшение состояния, отсутствие жалоб и исчезновение практически всех клинических симптомов. Так, дизурические явления сохранялись у 3 пациенток первой группы и у 2 больных второй группы; гиперемия и отечность слизистых оболочек сохранялись у 2 пациенток первой группы и у 1 пациентки во второй группе.

Данные лабораторных исследований в динамике (1-й и 14 дни) на фоне проводимого лечения представлены в таблице 2.

Показатель pH-метрии влагалищного отделяемого у всех пациенток (100%) изначально превышал 4,5. Аминный тест был положительным у 27 (71 %) пациенток первой группы и у 28 (73,6%) больных второй группы. Все вышеуказанное свидетельствовало о том, что изначально большинство женщин обеих групп страдало вагинальным дисбиозом.

Как видно из таблицы, при микроскопии мазков окрашенных по Грамму у всех пациенток (100%) в исследуемых группах были определены «ключевые клетки», выраженная общая микробная обсемененность, представленная в основном Грам+кокковой и Грам-палочковой микрофлорой, клетками и мицелием дрожжеподобных грибов, а также выраженным лейкоцитозом. В целом морфологическая картина микроскопических препаратов полученных от женщин обеих групп соответствовала основным морфологическим признакам дисбиоза, и в частности - гарднереллеза.

Таблица 2

Мониторинг лабораторных показателей в исследуемых группах

Показатель	1 группа		2 группа	
	До лечения	после лечения	До лечения	после лечения
pH вагинального отделяемого >4,5	100,0%	0	100%	0
Положительный аминный тест	71%	0	73,6%	0
Микроскопия мазка				
Лейкоциты	Покрывает поле зрения	8,4±3,9	Покрывает поле зрения	9,3±3,1
Эпителий	16,6±4,8	13,5±3,3	14,2±3,5	12,6±3,2
Кандида	100%	2,6%	100%	5,2%
Мицелий	100%	0	100%	0
Грам+ кокки	94,8%	7,8%	92,3%	5,3%
Грам - палочки	92,3%	2,6%	97,4%	2,6%
Ключевые клетки	100%	0	100%	0
Гонококки	0	0	0	0
Трихомонады	0	0	0	0

Данные лабораторных исследований после лечения выявили положительную динамику всех лабораторных показателей в обеих группах. Показатели pH-метрии вагинального содержимого находились в пределах нормы у всех (100%) обследованных женщин обеих групп. Ни у одной женщины не были выявлены положительный аминный тест и «ключевые клетки». Клетки кандиды, а также представители Грам+кокковой и Грам-палочковой микрофлоры были обнаружены в единичных случаях (7,8 и 2,6 и 5,3 и 2,6 %% для 1-ой и 2-й групп соответственно). В динамике наблюдали снижение воспалительного процесса (лейкоциты в мазках после лечения 8,4±3,9 и 9,3±3,1 в обеих группах соответственно). Данные лабораторных исследований, полученные после лечения полностью соответствовали клиническому улучшению в обеих обследованных группах.

В обеих группах на фоне применения исследуемых лекарственных средств были зарегистрированы по 2 случая местного нежелательного действия такого, как усиление жжения в течение 30-40 минут после введения суппозитория в первые два дня лечения, которое прошло самостоятельно и не потребовало отмены лекарственных средств.

На основании полученных нами результатов при лечении женщин, страдающих смешанными инфекциями нижних отделов половых путей, можно констатировать хорошую клиническую эффективность исследуемых лекарственных средств Метромикон-Нео (FARMAPRIM, Республика Молдова) и Нео-Пенотран, суппозитории вагинальные (SCHERING, Германия), без достоверных различий в выраженности терапевтического эффекта. Данные лекарственные средства можно с успехом применять как при наличии сочетанных форм инфекций, так и для лечения инфекций, вызванных одним возбудителем. Таким образом, принимая во внимание результаты сравнительного клинического испытания, препараты следует считать взаимозаменяемыми без каких-либо ограничений.

Выводы

1. Тестируемые лекарственные 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. Оба исследуемых лекарственных средства характеризуются удовлетворительной переносимостью.
4. Принимая во внимание результаты сравнительного клинического испытания, препараты следует считать взаимозаменяемыми без каких-либо ограничений.

Литература

1. БАЙРАМОВА Г.Р. Бактериальный вагиноз. Гинекология., 2001; 3 (2): 52-4.
2. КИСИНА В.И. Первичный и рецидивирующий кандидозный вульвовагинит: патогенез, терапия, профилактика. Гинекология. 2003; 5 (5): 185-7.
3. ПОДЗОЛКОВА Н.М., НИКИТИНА Т.И. Оптимизация лечения кандидозного вульвовагинита с помощью новых лекарственных средств. Фарматека. 2005;15:24-26.

4. СЕРОВ В.Н, ТЮТЮННИК В.Л. Вульвовагинальный кандидоз: особенности течения и принципы лечения. Фарматека. 2005;15:38 – 43.
5. ПРИЛЕПСКАЯ В.Н., БАЙРАМОВА Г.Р. Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза. Российский медицинский журнал. 2002;18: 21-24.
6. КИРА Е.Ф. Бактериальный вагиноз. — СПб.: НЕВА-ЛЮКС, 2001. — 364 с.
7. ТИХОМИРОВ А.Л. ОЛЕЙНИК Ч.Г. Кандидозный вагинит от этиологии до современных принципов терапии: Методическое пособие для врачей акушеров-гинекологов. М., 2004; с. 4-8.
8. КОРШУНОВ В.М., ВОЛОДИН Н.Н., ЕФИМОВ Б.А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: учебное пособие. М., 1999. 80 с.
9. ЧЕБОТАРЕВ В. В., ЗЕМЦОВ М. А., ГОННОВА Л. Н., НЕЗДОМИНОВА Е. И. Урогенитальный трихомониаз у женщин и бактериальный вагиноз. — М., 2003.
10. Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и ассоциированных с ними заболеваний / Под ред. В. Н. Серова, А. А. Кубановой. - М., 2000. - С. 39.
11. ALFONSI G.A., SHLAYJ.C, PARKER S. What is the best approach for managing recurrent bacterial vaginosis. J.Fam.Pract. 2004; 53 (8):650-652.
12. RIVASI F, GASSER B, BAGNI A, et al. Placental candidiasis: report of four cases, one with villitis. APMIS 1998;106(12):1165-69.
13. RODE ME, MORGAN MA, RUCELLI EA, et al. Candida chorioamnionitis after serial therapeutic amniocenteses: a possible association. J Perinatol 2000;20(5):335-37
14. PAPPAS P, REX J, SOBEL J. et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38: 161–189