

ДОСЛІДЖЕННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ВАГІНАЛЬНОГО КРЕМУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ВАГІНІТІВ

С.М.Дроговоз, Г.В.Зайченко*, О.В.Грищенко, О.С.Бусигін***, К.В.Дроговоз**

Національний фармацевтичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету*
Харківська медична академія післядипломної освіти**
ДП «Державний науковий центр лікарських засобів»***

Ключові слова: неспецифічний вагініт; вагінальна лікарська форма; кліндаміцин; міконазол

Серед інфекційно-запальних захворювань статевого тракту, які є актуальною проблемою у сучасній гінекології, найбільш розповсюдженими є кандидозний вульвовагініт, неспецифічний вагініт та бактеріальний вагіноз. Аналіз фармацевтичного ринку України показав недостатній асортимент вітчизняних препаратів з одночасною протигрибковою та антибактеріальною дією. Клівазол – вітчизняний комбінований крем для лікування вагінітів та вагінозів, який містить кліндаміцин та міконазол. У проведеному дослідженні вивчено дію нового комбінованого крему на моделі травматичного вагініту у щурів, ускладненого інфікуванням музейними штамами мікроорганізмів. Оцінку ефективності досліджуваного крему проводили за показниками периферійної крові, місцевої температури, інтенсивністю виділень з піхви. Було встановлено, що у порівнянні з референтними препаратами досліджуваний крем починав діяти швидше. Результати даного дослідження свідчать про ефективність комбінованого крему клівазолу.

Інфекційно-запальні захворювання урогенітальної системи є актуальною проблемою сучасної гінекології у зв'язку з несприятливим впливом на здоров'я жінок, репродуктивну функцію та широке розповсюдження [5, 7, 9]. Зокрема, вони призводять до порушень менструального циклу (60%), репродуктивної функції жінок та невиношування вагітності (32-68%) [7].

Найбільш поширеними інфекційно-запальними патологіями статевого тракту (12-80%) є кандидозний вульвовагініт, неспецифічний вагініт та бактеріальний вагіноз. Дані захворювання не є серйозною загрозою для життя жінок, але вони можуть бути стартом у розвитку

гестозів (23-72%), причиною передчасних пологів, народження дітей з малою вагою та перинатального інфікування [3, 4, 6].

З врахуванням високої частоти випадків захворюваності на неспецифічний вагініт та бактеріальний вагіноз великого значення набуває питання оптимізації існуючих схем ефективної та безпечної терапії, при якій, враховуючи етіологічну роль облігатноанаеробних бактерій при бактеріальних вагінозах та вагінітах, засобом вибору є препарати з антианаеробною активністю: антибіотики (кліндаміцин, хлорамфенікол) та антимицотики (міконазол, кетоконазол).

Досвід застосування зазначених препаратів підтвердив їх

ефективність при терапії даних захворювань [1, 7, 4]. Однак аналіз фармацевтичного ринку України показав недостатній асортимент вітчизняних препаратів, які поєднують протигрибкову та антибактеріальну дію. Останнє є вельми актуальним у зв'язку з головним етіологічним фактором розвитку цих захворювань – мікст-інфекціями [1, 6].

На теперішній час з 52 монопрепаратів для лікування бактеріальних вагінітів та вагінозів на фармацевтичному ринку України присутні 12 вітчизняних та 40 закордонних препаратів; з 14 комбінованих препаратів немає жодного препарату вітчизняного виробництва [2, 3].

Метою даного дослідження було створення та вивчення вітчизняного комбінованого крему, що містить кліндаміцин та міконазол для лікування вагінітів та вагінозів. Під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Ляпунова М.О. (ДНЦЛЗ, м. Харків) було розроблено вагінальний крем, що отримав умовну назву «Клівазол».

С.М.Дроговоз – доктор мед. наук, професор кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Г.В.Зайченко – доктор мед. наук, професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

О.В.Грищенко – доктор мед. наук, професор, завідувачка кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти

О.С.Бусигін – молодший науковий співробітник лабораторії рідких та м'яких лікарських засобів та аерозолів ДП «Державний науковий центр лікарських засобів» (м. Харків)

Таблиця 1

Вплив крему клівазолу та референтних препаратів на показники периферійної крові на моделі травматично-бактеріального вагініту у щурів, n=8 ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Групи тварин	Загальна кількість лейкоцитів, $\times 10^9$	ШОЕ, мм/г
Інтактні тварини	11,28 \pm 0,75	3,75 \pm 0,16
Контрольна патологія	31,50 \pm 1,70 ¹	16,50 \pm 0,27 ¹
Клівазол	15,44 \pm 0,93 ²	5,12 \pm 0,23 ^{2/3}
Референтні препарати	16,13 \pm 0,49 ²	6,12 \pm 0,23 ²

Примітки:

- 1) n – кількість тварин у групі;
- 2) ¹ – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи інтактного контролю ($p \leq 0,05$);
- 3) ² – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи контрольної патології ($p \leq 0,05$);
- 4) ³ – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин, які отримували референтні препарати ($p \leq 0,05$).

Вибір зазначених антибактеріальних та протигрибкових інгредієнтів пов'язаний з даними літератури, які вказують на їх високу ефективність по відношенню до основних збудників вагінітів [1, 7].

Матеріали та методи

На кафедрі фармакології Національного фармацевтичного університету була вивчена специфічна дія комбінованого крему клівазолу у порівнянні з монокомпонентними вагінальними препаратами, які містять кліндаміцин (Далацин) та міконазол (Гінезол 7) на моделі травматичного вагініту, ускладненого інфікуванням музейними штамми мікроорганізмів (*Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*). Дана модель добре відтворюється та є інформативною [1, 4].

У проведеному експерименті було використано 4 групи по 8 тварин у кожній білих нелінійних самок щурів масою 170-200 г: 1 група – інтактний контроль (здорові самки), 2 група – контрольна патологія (щурі з інфекційно-запальним вагінітом, неліковані), 3 група – тварини, яких на тлі патології лікували клівазолом, 4 група – тварини з вагінітом, яких лікували референтними препаратами

(кліндаміцином та міконазолом). Усі препарати вводили інтравагінально у лікувальному режимі: один раз на день протягом 6 днів. Референтні препарати вводили однократно по чергово з інтервалом у 15 хв.

Оцінку ефективності досліджуваного крему та референтних препаратів проводили за показниками периферійної крові (рівнем лейкоцитозу, швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ)), локальної температури та макроскопії виділень з вагіни. Динаміка цих показників є інформативною при оцінюванні ефективності лікування вагініту, яку ми проводили на 12-й день досліджуваного крему та референтних препаратів.

Результати та їх обговорення

Під час оцінки отриманих результатів у групі тварин контрольної патології (нелікованих) відмічено підвищення кількості лейкоцитів у 2,8 рази порівняно з тваринами інтактної групи, також спостерігали підвищення ШОЕ у 4,4 рази (табл. 1).

На 6-й день лікування (12-й день досліджуваного крему та референтних препаратів) показник лейкоцитозу зменшився у 2 рази порівняно з тваринами групи контрольної патології, а показник ШОЕ знизився у 3,2 рази.

Застосування референтних препаратів кліндаміцину та міконазолу також покращило клінічні показники периферійної крові: лейкоцитоз знизився майже у 2 рази, рівень ШОЕ – більше, ніж у 2,7 рази.

На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що клівазол ефективно гальмує розвиток системної запальної реакції, що підтверджується нормалізацією кількості лейкоцитів та показника ШОЕ. За впливом на ці клінічні показники клівазол не поступається препаратам порівняння.

Оскільки одним з проявів запального процесу слизової оболонки піхви є локальне підвищення температури у *locus morbi*, доцільно було простежити зміни цього показника під час проведення експерименту (табл. 2).

Аналізуючи динаміку показника вагінальної температури, ми виявили її підвищення у групі нелікованих тварин на 1,2°C на 3-й день досліджуваного крему та референтних препаратів порівняно з інтактними тваринами. У подальшому простежувалось достовірне збільшення показника температури у піхві щурів. Так, на 6-й день температура була вищою на 2,2°C, на 9-й день – на 2,9°C, на 12-й день – на 3,4°C у порівнянні з аналогічним показником у ті ж дні у групі тварин інтактного контролю.

Тенденція до зниження вагінальної температури у тварин, лікованих клівазолом, спостерігалась на 9-й день досліджуваного крему та референтних препаратів, хоча підвищення температури також мало місце, проте температура була достовірно меншою на 2,6°C по відношенню до нелікованих тварин. На 12-й день досліджуваного крему та референтних препаратів значення температури у тварин, лікованих клівазолом, та інтактних щурів були однакові – 38,4°C. У тварин, лікованих референтними препаратами, теж спостерігалась локальна гіпертермія, але на відміну від тварин, лікованих клівазолом,

Таблиця 2

Вплив крему клівазолу та референтних препаратів на показник вагінальної температури на моделі травматично-бактеріального вагініту у щурів, t°C, n=8

Дні досліджу	Групи тварин (n=8)			
	інтактний контроль	контрольна патологія	клівазол	кліндаміцин/міконазол
1-й	38,4±0,03	38,4±0,04	38,4±0,03	38,4±0,03
3-й	38,4±0,02	39,6±0,03 ¹	39,7±0,04	39,7±0,03
6-й	38,5±0,04	40,7±0,06 ¹	40,6±0,07	40,4±0,05 ²
9-й	38,5±0,04	41,4±0,05 ¹	38,8±0,03 ^{2/3}	39,9±0,03 ²
12-й	38,4±0,04	41,8±0,02 ¹	38,4±0,03 ²	38,7±0,02 ²

Примітки:

- 1) n – кількість тварин у групі;
 2) ¹ – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи інтактного контролю (p≤0,05);
 3) ² – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи контрольної патології (p≤0,05);
 4) ³ – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин, які отримували референтні препарати (p≤0,05).

лом, була достовірно меншою, ніж у групі нелікованих тварин на 0,3°C на 6-й день досліджу; на 9-ий день досліджу вона була достовірно меншою порівняно з самками групи нелікованих тва-

рин на 1,5°C, а на 12-й день досліджу температура була як у інтактних щурів.

При порівнянні показника місцевої температури у щурів, які отримували клівазол, та у

Таблиця 3

Вплив крему клівазолу та референтних препаратів на інтенсивність виділень на моделі травматично-бактеріального вагініту у щурів, n=8

Дні досліджу	Група тварин / Сума балів Me (LQ;UQ)			
	інтактний контроль	контрольна патологія	клівазол	кліндаміцин/міконазол
1-й – 5-й	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
6-й	0 (0;0)	3,0 (2,5;3,0) ¹	3,0 (3,0;3,0) ¹	3,0 (3,0;3,0) ¹
7-й	0 (0;0)	3,0 (3,0;3,0) ¹	3,0 (3,0;3,0) ¹	3,0 (3,0;3,0) ¹
8-й	0 (0;0)	3,0 (2,0;3,0) ¹	2,0 (2,0;2,5) ¹	2,0 (2,0;2,0) ^{1,2}
9-й	0 (0;0)	2,0 (2,0;2,0) ¹	1,5 (1,0;2,0) ^{1,2}	2,0 (1,0;2,0) ¹
10-й	0 (0;0)	2,0 (2,0;2,0) ¹	1,0 (1,0;1,0) ^{1,2}	1,0 (1,0;1,0) ^{1,2}
11-й	0 (0;0)	1,0 (1,0;1,0) ¹	0,0 (0,0;0,0) ²	0,0 (0,0;0,0) ²
12-й	0 (0;0)	1,0 (1,0;1,0) ¹	0,0 (0,0;0,0) ²	0,0 (0,0;0,0) ²

Примітки:

- 1) n – кількість тварин у групі;
 2) ¹ – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи інтактного контролю (p≤0,05);
 3) ² – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи контрольної патології (p≤0,05);
 4) ³ – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин, які отримували референтні препарати (p≤0,05).

щурів, яких лікували референтними препаратами, достовірної різниці не спостерігалось до 6-го дня досліджу. Проте на 9-й день досліджу достовірно вищим на 1,1°C цей показник був у групі тварин, лікованих кліндаміцином та міконазолом.

На підставі вищезазначеного можна зробити висновок про те, що досліджувані препарати покращували показник місцевої температури з тенденцією до нормалізації останнього.

Для порівняння дії крему «Клівазол» та референтних препаратів (кліндаміцин та міконазол) ми також проаналізували їх вплив на показник виділень з вагіни у лікованих та нелікованих щурів (табл. 3).

Макроскопічний аналіз показав, що у щурів з вагінітом спостерігались виділення з піхви. Протягом перших п'яти діб виділень з вагіни у жодної самки з трьох досліджуваних груп (контрольної патології, клівазолу та референтних препаратів) не було. Тільки на 6-й день спостереження з'явилися виділення як у лікованих, так і у нелікованих щурів. На 7 день досліджу (2-й день лікування) показник виділень залишався у трьох груп самок (контрольної патології, клівазолу та кліндаміцину + міконазолу), як і на 6-й день. 38-го дня досліджу (3-й день лікування) в групі щурів, лікованих клівазолом та референтними препаратами, показник виділень з піхви почав зменшуватись (з 3 балів до 2 балів). На 10-й день спостереження кількість виділень під дією досліджуваних препаратів зменшилась на 50% по відношенню до нелікованих щурів. Лікувальний ефект (оцінюваний за зниженням інтенсивності виділень) досліджуваних препаратів на 100% спостерігався тільки на 11-й день досліджу. Як видно з даного аналізу, крем клівазол та референтні препарати чинили ідентичну лікувальну дію на показник виділень з піхви (табл. 3).

ВИСНОВКИ

Таким чином, всі досліджувані препарати проявляли виразний лікувальний ефект, однак крем клівазол починав діяти швидше. Відновлення нормального стану слизової оболонки вагіни, показників периферійної крові, місцевої температури під дією досліджуваного крему також відбувалося на

день скоріше, ніж під дією референтних препаратів. Даний ефект від дії крему клівазол обумовлений рядом певних переваг, а саме широким спектром дії цього препарату за рахунок комбінації складових, безпосередньою дією на збудник у піхві, майже відсутністю резистентності мікрофлори до складових крему. Враховуючи вищезазна-

чене, можна зробити висновок, що клівазол зручний у використанні (два компоненти в одній лікарській формі) завдяки можливості потенціювання компонентами мазі один одного. Результати даного фармакологічного дослідження свідчать про перспективність комбінованого крему клівазолу для лікування неспецифічних вагінітів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абашова Е.И., Боровик Н.В., Мартикайнен З.М и др. // *Акушерство и гинекол.* – 2006. – №6. – С. 46-49.
2. Анкирская А.С. // *Гінеколог.* – 2005. – №4. – С. 15-18.
3. Аристов М.А., Прудкий Є.П., Савич С.А., Цховребашвілі М.А. *Класифікатор лікарських препаратів Rx-index.* – К., 2011. – 928 с.
4. Байрамова Г.Р., Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. // *Гинекол.* – 2006. – Т. 8, №5-6. – С. 35-42.
5. Буданов П.В. // *Вопросы гинекол., акушерства и перинатол.* – 2005. – №4. – С. 13-16.
6. Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., Кудрявцева М.В. и др. // *Журн. микробиол.* – 2005. – №3. – С. 65-69.
7. Серов В.Н. // *Рус. мед. журн.* – 2006. – №14 (1). – С. 2-5.
8. Сидорова И.С., Боровкова Е.И. *Микрофлора половых путей у женщин репродуктивного возраста.* – М.: *Практическая медицина*, 2007. – 80 с.
9. Beghin B., Bernaille J., Bruhat M. et al. // *Репродуктивное здоровье женщины.* – 2008. – №3 (37). – С. 70-74.
10. Petersen E.E. *Infections in Obstetrics and Gynecology: Textbook and Atlas.* – New York: Thieme, 2006. – 260 p.
11. Reid G., Hammond J.A. // *Can. Fam. Physician.* – 2005. – Vol. 51. – P. 1487-1493.
12. Robert I.J. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1995. – Vol. 102, №2. – P. 92-94.
13. Stein G.T., Christensen S.L., Mummaw N.L. et al. // *Ann. Pharmacother.* – 1993. – Vol. 28, №2. – P. 483-487.
14. Stoll P., Dallenbach G. *Cytology in Gynecological Practice: an Atlas of Phase – Contrast Microscopy.* – Berlin: Heidelberg, 1997. – P. 432-435.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-69.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 29.05.2012 р.