

ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ У ГІНЕКОЛОГІЇ

Зайченко Г.В.¹, Сініцина О.С.², Риженко І.М.³

¹ д.мед.н., проф., зав. каф. фармакології НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

² к.фарм.н., асист. каф. клінічної фармакології ІПКСФ, НФаУ, м. Харків

³ д.фарм.н., проф. каф. фармакології, НФаУ, м. Харків

Анотація.

У статті розглянута актуальна проблема емпіричної терапії неспецифічної вагінальної інфекції. Як швидко та правильно обрати лікарський засіб для лікування пацієнтки за відсутності мікробіологічного підтвердження складу вагінального біотому та його чутливості? Вибір із різноманіття комбінованих та одноконтентних лікарських засобів, що призначені для вирішення даної проблеми, може бути обґрунтованим. З огляду на фармакологічну характеристику, сучасну класифікацію та наявні данні клінічних досліджень можливо зробити певні висновки щодо потенційної ефективності та визначити оптимальний лікарський засіб місцевої дії, з наявних на фармацевтичному ринку України.

Ключові слова: вагініт, лікарські засоби місцевої дії.

Бактеріальний вагіноз та вагініт (БВ) є найбільш поширеними захворюваннями серед жінок репродуктивного віку [13, 22]. За статистичними даними різних авторів, розповсюдженість бактеріальних вагінозів в Україні варіює від 20 до 30% жінок фертильного віку. При цьому у 30-50% пацієнток захворювання спричинено вагінальною мікст-інфекцією (бактерії, найпростіші, гриби) [3, 7, 9, 10].

Поширеність БВ корелює із соціальними та поведінковими факторами, що обумовлюють зниження місцевого та загального імунного захисту від інфекцій, які сприяють їх розповсюдженню та призводять до порушення нормального біоценозу піхви [1, 2, 6]. До соціальних чинників відносять постійні стресові ситуації, низький рівень життя (недостатнє і нераціональне харчування). Поведінкові фактори включають в себе ранній початок статевих контактів, високу частоту статевих контактів, велику кількість статевих партнерів, нетрадиційні форми статевих контактів (орогенітальний, анальний), статеві зносини під час менструації і т.д. [15, 33].

Ці фактори є модифікованими, однак можливість їх попередження та мінімізації знаходиться поза відповідальністю та досяжністю дії лікаря. Зверненість до рекомендацій лікаря сильно варіює у різних групах пацієнтів [21].

Порушення фізіологічного складу мікрофлори з залученням нетипових для піхви мікроорганізмів зазвичай супроводжуються підвищенням ризиків запальних захворювань органів малого тазу [22, 30], відбивається на акушерському анамнезі [18, 19, 23, 24, 39] та збільшує ризик передачі статевих інфекцій [26, 35]. Несвоєчасна діагностика, нераціональне лікування обумовлюють рецидивуючий перебіг, який негативно впливає на жіноче емоційне, соціальне та сексуальне благополуччя [26].

У сучасних умовах особливого значення набувають вимоги комплаєнтності, ефективності та зручності вагінальних засобів лікування. Перехрестям цих вимог є етіотропна терапія захворювань, яка може бути реалізована за допомогою лікарських засобів (ЛЗ) для лікування гінекологічних захворювань. Застосування логічної лікарської



ЗАЙЧЕНКО Ганна Володимирівна

форми місцевої дії для лікування БВ є безпечним, адже це мінімізує системні побічні ефекти, через мінімальність всмоктування діючих речовин. Воно є ефективним, адже завдяки цільовому спрямуванню діючих речовин та уникненню пресистемного метаболізму, можливо доставити більше діючої речовини у вогнище інфекції та доповнити лікування, за потреби, пероральними засобами. Можливості утримання локальних концентрацій діючих речовин у потрібних проміжках часу за рахунок однієї дози лікарської форми створює зручність для використання пацієнтками таких топічних форм [16, 27, 28].

Саме такі критерії використовуються при розробці протимікробних та антисептичних ЛЗ, що застосовуються у гінекології. Відповідати їм намагаються 78 торгових найменувань ЛЗ, зареєстрованих у Україні від 46 фармацевтичних підприємств. Серед цих ЛЗ є як монопрепарати, так і комбіновані ЛЗ, що мають у своєму складі від 2 до 4 компонентів із 34 використовуваних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Асортимент ЛЗ місцевої дії налічує 54 торгових найменування. Однак як можливо розібратися у цьому різноманітті?

Лікар завжди намагається обрати відповідний ефективний ЛЗ для кожної пацієнтки. Йому також потрібно враховувати, що пероральні ЛЗ потенційно мають більше побічних ефектів, адже вони повністю залучаються до загального циклу метаболізму, на відміну від ЛЗ у місцевих лікарських формах. У пошуках відповідності, варто звернутися до основи – складу діючих речовин та класифікації. Згідно з АТХ-класифікацією, протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології, поділяються на дві підгрупи, за наявності у складі комбінованого ЛЗ кортикостероїдів – G01A та G01B (рис. 1) [3, 12].

Включення до складу ЛЗ преднізолону доцільно у місцевій лікарській формі (вагінальні таблетки, супозиторії або песарії) через необхідність комплексного підходу до лікування. Преднізолон забезпечує контроль над запаленням, що дає змогу зменшити свербіж, набряк, зменшити виділення ексудату. У разі недостатнього виділення секрету, розчинення місцевих лікарських форм може бути неповним. При підвищеному виділенні існує ризик мацера-

ції та поширення інфекції. Саме тому нормалізація функцій слизової оболонки є одним із факторів ефективності комбінації та обґрунтовує включення до складу потужних протизапальних компонентів – преднізолону або інших кортикостероїдів [29].

Зменшення симптомів запалення також позитивно впливає на психоемоційний стан пацієнток, знижує тривожність. Усунення подразнення позитивно відображується на прихильності до лікування, адже за рахунок місцевої форми ефект досягається досить швидко. Частіше відмічається проходження повного курсу лікування та зменшення кількості перерваних курсів за наявності у ЛЗ клінічних проявів досягнення ефекту. Лише 4 ЛЗ з розглянутих мають у своєму складі кортикостероїди [3, 21, 32].

Однак незважаючи на всі можливі зручності та переваги, ЛЗ має бути ефективним по відношенню до збудників захворювань – бактеріальної та грибкової мікрофлори. Порівняння ефективності комбінованих засобів можливе за сумою активності окремих компонентів. Пропонована нами методика порівняння базується на тому, що різні фіксовані комбінації розпадаються та розподіляються в однаковому об'ємі рідини (ексудату або секрету у піхві). Тому ми припускаємо можливість порівняння активності комбінацій діючих речовин за умовною кількістю можливих мінімальних інгібуючих концентрацій, яку може доставити у собі одна дозована лікарська форма до фіксованого об'єму.

З представлених 54 торгових найменувань ЛЗ місцевої дії (рис. 2), 32 мають у своєму складі проти-грибкові компоненти. Згідно з дослідженнями *Hargrove T. Y.* та ін. за широтою дії діючі речовини при пригніченні грибкової флори розподіляються наступним чином: позаконазол (98%), ітраконазол (91%), кетоконазол (85%), вориконазол (84%), міконазол (79%), клотримазол (78%), флуконазол (54%).

Враховуючи можливу похибку, можна зазначити, що міконазол, кетоконазол, вориконазол та клотримазол дещо поступаються інтраконазолу та позаконазолу, однак знаходяться на одному рівні та є значно активнішими за флуконазол. За допомогою досліджень інших авторів можна доповнити наявні дані параметрами активності інших діючих речовин.

Зважаючи на відсутність масштабних клінічних порівняльних досліджень активності діючих речовин, для об'єктивізації та узагальнення порівняння активності різних діючих речовин, ми застосували методику розрахунку інтегрального показника, який відображує потенційну ефективність від терапії ЛЗ за кількістю діючої речовини в одиниці об'єму та її здатністю до пригнічення мікроорганізмів. Можливість порівнювати між собою інтегральні показники різних ЛЗ базується на тому, що об'єм розпадання лікарської форми для місцевого лікування є

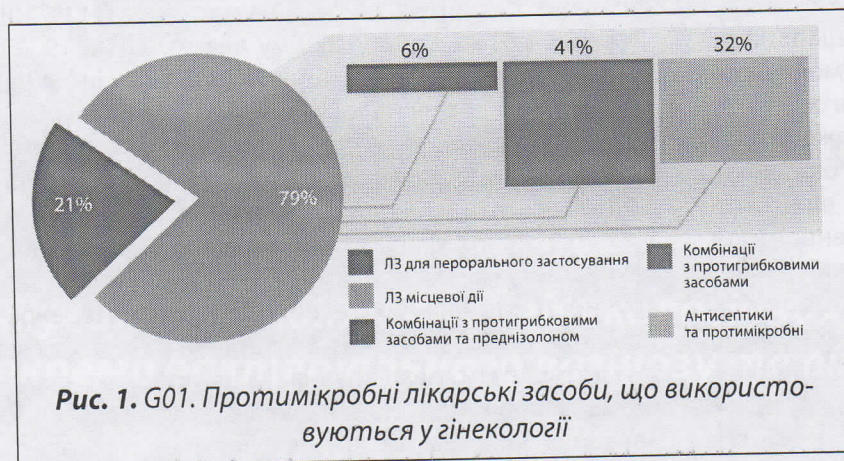


Рис. 1. G01. Протимікробні лікарські засоби, що використовуються у гінекології

фіксованим. Отримані з літературних джерел дані, інтерпретовані на графіках – мінімальна інгібуюча концентрація та інтегральний показник співвідношення поширеного на ринку дозування діючої речовини до мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) до типових збудників (рис. 3) [14, 17, 20, 31, 34, 38].

Окремо варто зазначити, що найчастіше використовувані дози ністатину у комбінованих препаратах (100-200 тис. МО) є дещо низькими для повноцінної ерадикації поширених видів грибів, окрім *Candida albicans*. Не поширеною, але більш дієвою є доза у 660 тис. МО ністатину [3, 17, 31, 34].

За аналогічним принципом можливо провести порівняння антибактеріальної активності діючих речовин, використовуючи інформацію, опубліковану Neut C. та співавт. В своєму дослідженні автори описують 17 фармацевтичних комбінацій з різними активними інгредієнтами, дозуванням та МІК. Встановлено, що найбільш активними є орнідазол, кліндаміцин та неоміцин. Метронідазол значно поступається за обраними параметрами активності вищепереліченим сполукам [22, 25, 37].

Механізм дії орнідазолу пов'язаний із порушенням структури ДНК у чутливих мікроорганізмів. Препарат легко проникає у мікробну клітину і, зв'язуючись з ДНК, порушує процес реплікації. Орнідазол активний щодо *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а також деяких анаеробних бактерій, таких як *Bacteroides spp.* та *Clostridium spp.*, *Fusobacterium spp.* та анаеробних коків [6, 8, 9].

Тернідазол має такий самий механізм дії як і орнідазол. Однак, на відміну від орнідазолу, тернідазол є не настільки поширеною діючою речовиною. Існує певний брак інформації щодо масштабних порівняльних досліджень ефективності тернідазолу з іншими ЛЗ. Спектр антибактеріальних діючих речовин сягає 22 позицій. Більшість із них входять до складу комбінованих лікарських препаратів. Поширеність комбінацій пояснюється не тільки необхідністю охоплення широкого спектру збудників, а й намаганням зменшити частоту побічних ефектів та негативний вплив.

Виходячи з даних огляду ринку, варто звернути увагу на комбіновані препарати, які забезпечують досить широкий спектр як протимікробної так і протигрибкової активності одночасно. Адже при окремому застосуванні протимікробних лікарських засобів часто виникають ускладнення у вигляді грибкової суперінфекції, або навпаки – при лікуванні грибкової інфекції приєднуються бактеріальні збудники. Такі поєднання досить часто ускладнюють та затягують процес лікування [6].



Рис. 2. G01. Поширеність протимікробних діючих речовин з протигрибковою активністю серед ЛЗ на ринку України

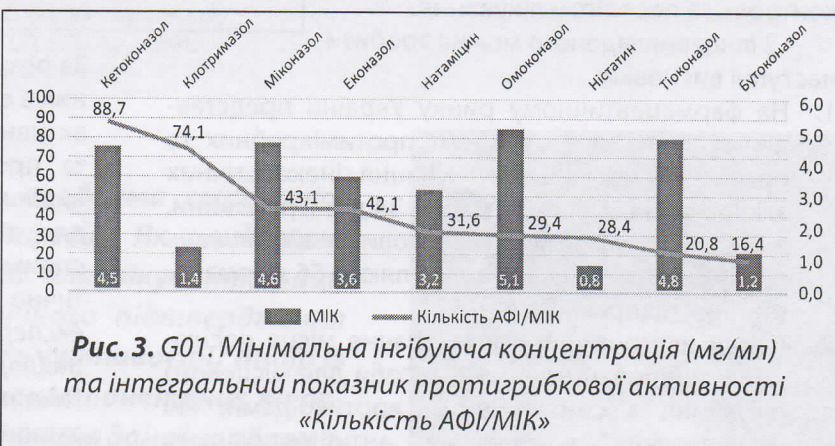


Рис. 3. G01. Мінімальна інгібуюча концентрація (мг/мл) та інтегральний показник протигрибкової активності «Кількість АФІ/МІК»

Одними з ефективних та найпоширеніших на ринку України комбінованих ЛЗ є такі торгові назви як Неотризол®, Ліменда, Гайнекс® форте, Тержинан та Орзол®-ІН. Діючими речовинами вищеперелічених лікарських засобів є неоміцин, орнідазол, тернідазол, метронідазол, міконазол, ністатин та преднізолон. Враховуючи дані досліджень, нами було проведено порівняння ефективності цих лікарських засобів за сумарним інтегральним показником. Лідуючу позицію за протимікробною активністю посідає комбінація 500 мг орнідазолу/100 мг неоміцину. Їй дещо поступається комбінація 200 мг тернідазолу/100 мг неоміцину.

Порівняння сумарного інтегрального показника співвідношення кількості діючої речовини у лікарській формі до МІК, відображене на рис. 4., демонструє найкращу збалансованість протимікробної та протигрибкової складових у ЛЗ Неотризол®.

Окремо можна наголосити, що засіб Неотризол® (вагінальні таблетки) є успішною комбінацією орнідазолу, неоміцину, міконазолу та преднізолону, відповідає основним критеріям, які висуваються до протимікробних та антисептичних засобів, що застосовуються в гінекології. ЛЗ має у своєму складі преднізолон, який забезпечує протизапальну дію та швидке усунення симптомів (свербіж, надмірна ексудація). Найбільш вдале поєднання антимікробних та протигрибкової діючих речовин дозволяє виділити його як ЛЗ місцевої дії з максимальною протимікробною та фунгіцидною активністю за інтегральним показни-

ком співвідношення дозування діючих речовин до МІК поширених збудників гінекологічних захворювань, серед порівнюваних ЛЗ.

Разом з тим, слід пам'ятати про можливість проявів очікуваних ризиків: реакції гіперчутливості, підвищене всмоктування діючих речовин (перш за все, преднізолону) з системними побічними ефектами. Вищезазначені прояви можливо попередити, якщо лікар добре інформований про механізми їх розвитку та здійснює своєчасний контроль за перебігом лікування.

З вищевикладеного можна зробити наступні висновки:

1. На фармацевтичному ринку України представлений великий асортимент протимікробних та протигрибкових ЛЗ для лікування гінекологічних захворювань. Перелік налічує 34 діючі речовини, які є компонентами 78 торгових найменувань лікарських засобів, які виробляють 56 фармацевтичних підприємств.
2. Серед цього різноманіття значне місце посідають комбіновані лікарські засоби для місцевого лікування з синтетичними кортикоїдами, які забезпечують комплексну антибактеріальну, протигрибкову та протизапальну дію.

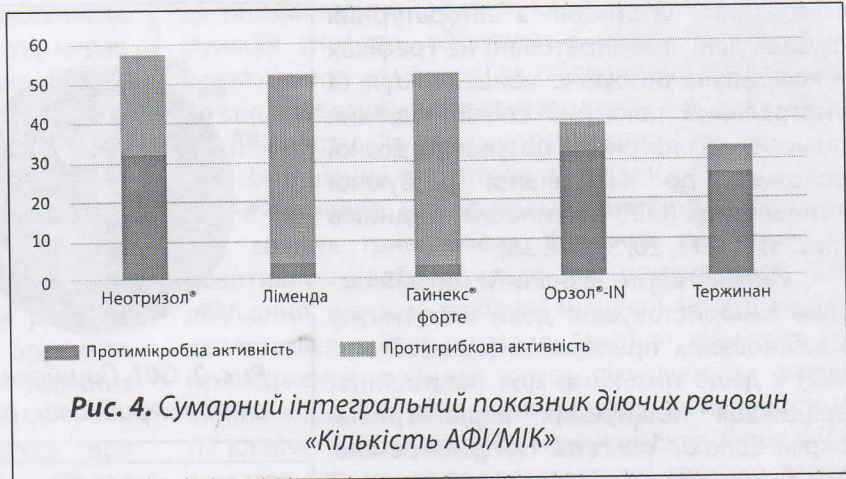


Рис. 4. Сумарний інтегральний показник діючих речовин «Кількість АФІ/МІК»

3. За результатами порівняння інтегральних показників сумарної антибактеріальної та фунгіцидної активності, вдало поєднання антибактеріальної та протигрибкової діючих речовин дозволяє виділити ЛЗ Неотризол®, як оптимальний вибір для терапії гінекологічних захворювань, що спричинені мікст-інфекцією. Науково-практичне значення отриманих результатів потребує експериментальної перевірки *in vitro* та *in vivo*. Викладена у цій статті думка авторів є суто теоретичним дослідженням, проведеним на підставі загальнодоступних наукових джерел (перелік літератури доступний за запитом).

Науково-практичне значення отриманих результатів потребує експериментальної перевірки *in vitro* та *in vivo*. Викладена у цій статті думка авторів є суто теоретичним дослідженням, проведеним на підставі загальнодоступних наукових джерел (список літератури зберігається у редакції). Повну версію статті читайте в журналі "З турботою про Жінку", №9 (93) грудень 2018

НЕОТРИЗОЛ®

Лікування комбінованих гінекологічних захворювань, зокрема бактеріального вагінозу та вігініту

Organosyn

ТАБЛЕТКИ ВАГІНАЛЬНІ
НЕОТРИЗОЛ®
Міконазолу Нітрат, Неоміцину Сульфат, Оридазол-Т, Преднізолон

6 таблеток вагінальних

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗПОВСЯДЖЕННЯ СЕРЕД МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ ТА ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ. НЕ ДЛЯ НЕВИЗНАЧЕНОГО КОЛА ОСІБ

ТОВ "ОРГАНОСІН ЛТД" | м. Київ, 04112, Україна, вул. Сікорського, 8/ | тел./факс +38(044) 456 99 33