

УДК 616.366/.37-002-08

ДРОГОВОЗ К.В., ЗАЙЧЕНКО Г.В.¹, ГРИЩЕНКО О.В.²

Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного
фармацевтичного університету¹

Харківська медична академія післядипломної освіти²

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО ВАГІНАЛЬНОГО КРЕМУ КОМБІНОВАНОГО СКЛАДУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ВАГІНІТІВ

Кандидозний та неспецифічний вагініти, бактеріальний вагіноз є найбільш розповсюдженою проблемою серед інфекційно-запальних захворювань генітального тракту у жінок. Аналіз фармацевтичного ринку України свідчить про відсутність вітчизняного препарату у вигляді вагінального крему, що виявляє антибактеріальну та протигрибкову види дії, у якому антифунгальний компонент ефективний по відношенню до non albicans штамів грибів роду Candida.

Мета дослідження вивчення дії нового вагінального крему комбінованого складу з біоадгезивними властивостями, що отримав умовну назву «Тербіклін» (кліндаміцин та тербінафін) на моделі травматичного бактеріально-грибкового вагініту у щурів.

Матеріали та методи дослідження. Експериментальне вивчення проводилось на 32 білих нелінійних самках щурів, масою 190-200 г. Препаратом порівняння було обрано вагінальні капсули «Вагіклін» (кліндаміцин та клотримазол), Марксанс Фарма Лтд для «Євро Лайфкер», Індія/Великобританія.

Результати дослідження та їх обговорення. Лікувальний ефект вивчаємого препарату було встановлено на підставі нормалізації показників системних (лейкоцитоз, ШОЕ) та місцевих (локальна температура) ознак запальної відповіді. Встановлено, що за лікувальною дією крем «Тербіклін» перевищував ефективність препарату порівняння вагінальні капсули «Вагіклін».

Висновки. Отримані під час експерименту результати обґрунтовують перспективність подальших клінічних досліджень нового вагінального крему «Тербіклін» з метою імпортозаміщення у даній фармакотерапевтичній групі лікарських засобів.

Ключові слова: вагінальний крем, неспецифічний вагініт, кліндаміцин, тербінафін

Актуальною проблемою сучасної акушерсько-гінекологічної практики є запальні захворювання нижнього відділу генітального тракту у жінок. Ця група захворювань є причиною зниження якості життя у жінок літнього віку та молодих дівчат, негативним чином впливає на репродуктивну функцію жінок. Найбільш розповсюдженими ускладненнями цієї патології є порушення менструального циклу (60%) та репродуктивної функції (32-68%) [2, 3].

В свою чергу серед усього різноманіття інфекційно-запальних захворювань, найбільш розповсюдженими є бактеріальний вагіноз, кандидозний та неспецифічний вагініти (12-80%) [4,8]. Хоча вважається, що вагініти не відносяться до тяжких захворювань, вони є частою причиною хоріонамніоніту, передчасного розриву плодових оболонок

та передчасних пологів (23-72%), предиктором виникнення внутрішньо-утробного інфікування плоду [5,7].

Головним етіологічним фактором вагінітів та вагінозів останнім часом є мікробіота, яка представлена облигатно-анаеробними бактеріями та грибами. Враховуючи етіологічну роль зазначених мікроорганізмів у виникненні запалення у піхві засобами вибору для лікування зазначеної патології є препарати з антианаеробною активністю, а саме антибіотики (кліндаміцин, хлорамфенікол) та антимікотики (міконазол, флуконазол, кетоконазол).

Однак останнім часом у якості грибової складової мікробіоти зазначеної патології частіше зустрічаються представники так званої групи non albicans штамів, від'ємною рисою яких є резистентність до

препаратів групи азолів. Саме тому впровадження у схеми лікування вагінітів з грибковим компонентом препаратів групи аліламінів є виправданим [9]. Також слід відзначити відсутність на фармацевтичному ринку України препаратів вітчизняного виробництва, що мають комбінований склад та представлені у вигляді топі кальної лікарської форми - вагінального крему [1].

Мета дослідження

Метою роботи стало експериментальне дослідження лікувальної ефективності нового вітчизняного вагінального крему з оригінальним складом (кліндаміцин та тербінафін) для усунення вагінітів бактеріально-грибкової етіології. Вагінальний крем, що отримав умовну назву “Тербіклін” було створено під керівництвом д. фарм. н., проф. Ляпунова М. О. [3].

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводили на моделі травматичного бактеріально-грибкового вагініту у щурів у зв'язку з тим, що дана модель максимально наближена до перебігу вагініту мікст-етіології у клініці, є добре відтворюваною та інформативною [6]. У ролі етіологічного фактору були використані мурейні штами мікроорганізмів *C. albicans* та *S. aureus*. Препаратом порівняння були вагінальні капсули комбінованого складу “Вагіклін” (кліндаміцин та клотримазол).

Білих нелінійних самок щурів масою 170-200 г під час експерименту було поділено на 4 групи по 8 тварин у кожній: 1-а група – здорові самки (інтактний контроль); 2-а група – неліковані щури зі сформованим бактеріально-грибковим вагінітом (контрольна патологія); 3-а група – тварини, яких після сформованої патології, лікували тербікліном (вагініт + тербіклін); 4-а група – тварини, яких після сформованої патології лікували вагікліном (вагініт + вагіклін). Досліджувані препарати вводили один раз на добу інтравагінально з 6-ї по 12-ту добу експерименту після закінчення формування патології. Ефективність досліджуваного крему та референтного засобу проводили за оцінкою показників крові (рівень лейкоцитозу, швидкість осідання еритроцитів) та динамікою змін вагінальної температури щурів. Дані показники є маркерами системної запальної відповіді та локального прояву запалення.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час аналізу таких показників як лейкоцитоз та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) на 12-й день експерименту (після 6 діб введення препаратів) у тварин групи контрольної патології було встановлено підвищення рівня лейкоцитів у 1,4 рази і ШОЕ у 2,8 рази порівняно з тваринами групи інтактного контролю (табл. 1).

Таблиця 1

Зміна гематологічних показників щурів під впливом тербікліну та вагікліну ($M \pm m$), 12-а доба досліджу

Групи тварин, n = 8	Загальна кількість лейкоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	Ш О Е , мм/г
Інтактні тварини	$12,53 \pm 0,11$	$3,56 \pm 0,15$
Контрольна патологія (вагініт)	$17,09 \pm 0,081$	$10,12 \pm 0,341$
Вагініт + тербіклін	$11,19 \pm 0,262\backslash 3$	$4,56 \pm 0,112\backslash 3$
Вагініт + вагіклін	$13,59 \pm 0,212$	$5,56 \pm 0,152$

Примітки: 1 – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи інтактного контролю ($p < 0,05$);
2 – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи контрольної патології ($p < 0,05$);
3 – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин, які отримували референтний препарат ($p < 0,05$).

У самок, яких лікували тербікліном, на цей час спостерігалось зменшення рівня лейкоцитів у 1,5 рази, а ШОЕ – у 2,2 рази порівняно з показниками щурів з групи контрольної патології.

Покращення вищезазначених показників відбулося і під впливом препарату порівняння вагікліну: зниження лейкоцитозу в 1,25 рази, ШОЕ – у 1,8 рази.

Аналізуючи вищезазначені результати встановлено ефективність лікувальної дії комбінації кліндаміцину і тербінафіну на підставі нормалізації показників системної запальної реакції. Що ж до референтного препарату, він також чинив позитивний лікувальний вплив, хоча за показником ШОЕ його ефективність дещо поступалася комбінації кліндаміцину з тербінафіном.

Одним з проявів інтенсивності запалення є зміна температури у *locus morbi*, що стало підставою для вибору цього показника як маркера локального запального процесу. Цей показник у піхві тварин контрольної патології,

порівняно з інтактними тваринами на 6-у добу відтворення експерименту підвищувався на 1,1°C, на 12-й день досліджу на 1,4°C (табл. 2).

У самок, лікованих кремом тербіклін, протягом усього експерименту відмічалось підвищення локальної температури на 6-у добу, але достовірно не відрізнялося до 12-ої доби спостереження від такого самого показника у тварин групи контрольної патології. Проте під кінець експерименту, після проведеного лікування, відмічалось достовірне зменшення досліджуваного показника на 1,2°C порівняно з групою контрольної патології.

Таблиця 2

Зміна показника вагінальної температури під впливом тербікліну та вагікліну, t°C

Дні досліджу	Групи тварин, M ± m, n = 8			
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Вагініт + тербіклін	Вагініт + вагіклін
1-й	37,42 ± 0,12	37,52 ± 0,10	37,54 ± 0,10	37,50 ± 0,04
3-й	37,41 ± 0,06	37,37 ± 0,12	37,36 ± 0,07	37,92 ± 0,02
6-й	37,34 ± 0,04	38,39 ± 0,091	38,54 ± 0,06	38,50 ± 0,05
9-й	37,29 ± 0,03	37,85 ± 0,08	37,45 ± 0,07	38,09 ± 0,03
12-й	37,19 ± 0,02	38,65 ± 0,061	37,37 ± 0,032	37,89 ± 0,032

Примітки: 1 – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи інтактного контролю ($p < 0,05$);
2 – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи контрольної патології ($p < 0,05$).

У тварин, яким для лікування було застосовано вагіклін, з 6-го дня досліджу, як і у тварин, лікованих новим кремом, досліджуваний показник підвищувався, хоча у порівнянні із самками групи контрольної патології він не мав достовірних відмінностей. На 12-й день досліджу, тобто після закінчення 6-добового лікування вагікліном, температура у піхві тварин достовірно зменшилась на 0,90C. У порівнянні з показником локальної температури у групі тварин, лікованих тербікліном, у групі тварин, лікованих вагікліном, цей показник був на 0,50C вище ($p < 0,05$).

Висновки

При використанні тербікліну та вагікліну відбулась редукція основних маркерів системного запалення і показника вагінальної температури, як маркера локального запалення. Новий крем комбінованого складу, що містить кліндаміцин та тербінафін виявив більшу ефективність на даній експериментальній моделі. Отримані результа-

ти свідчать про перспективність подальших клінічних досліджень нового вагінального крему комбінованого складу «Тербіклін» з метою лікування неспецифічних бактеріально-грибкових вагінітів та поповнення асортименту вітчизняних лікувальних засобів топікальної дії новим ефективним лікарським засобом у формі вагінального крему.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Арістов М. А., Прудкий Є. П., Савич С. А., Цховребашвілі М. А. Класифікатор лікарських препаратів Rx-index 2011 – К.: Видавничий дім «Фармацевт Практик», 2011. – 928 с.
2. Баранов И. И. Экология влагалища и воспалительные заболевания половых органов / И. И. Баранов // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 4–6.
3. Вдовиченко Ю.П. Бактериальный вагиноз и неспецифические вагиниты – рациональная терапия. / Вдовиченко Ю. П., Голчук Е. Н. // Здоровье женщины – 2013. – № 1 (77). – С. 149-153.

4. *Калугина Л. В.* Вульвовагинит в практике семейного врача: выбор терапевтического подхода / Л. В. Калугина, Т. Ф. Татарчук // Репродуктивная эндокринология – 2012. – №4 (6). – С. 38-42.
5. *Косей Н. В.* Эмпирическая терапия вагинитов как метод профилактики развития восходящей инфекции / Н. В. Косей, Т. Ф. Татарчук, Г. В. Ветох / Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 2 (4). – С. 70-73.
6. Методы экспериментального изучения биологически активных веществ на моделях вульвовагинита : метод. рек. / С. М. Дроговоз, А. Г. Цыпкун, В. В. Решетняк и др. – К., 2003. – 19 с.
7. *Stock I.* Fungal diseases of vulva and vagina caused by *Candida* species / I. Stock // Med. Monatsschr. Pharm. – 2010. – Vol. 33 (9). – P. 324–33.
8. *Tempera G.* Management of aerobic vaginitis / G. Tempera, P. M. Furneri // Gynecol. Obstet. Invest. – 2010. – Vol. 70, № 4. – P. 244–249.
9. *Marchaim D., Lemanek L., Bheemreddy S., Kaye K. S., Sobel J. D.* Fluconazole – resistant *Candida albicans* vulvovaginitis // Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 120, № 3. – P. 1407-1414.

РЕЗЮМЕ

Кандидозный и неспецифический вагиниты, бактериальный вагиноз являются наиболее распространенной проблемой среди инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта у женщин. Анализ фармацевтического рынка Украины свидетельствует об отсутствии отечественного препарата в виде вагинального крема, который проявляет антибактериальную и противогрибковую виды действий, в котором антифунгальный компонент эффективный по отношению к non albicans штаммам грибов рода *Candida*.

Цель исследования изучение действия нового вагинального крема комбинированного состава с биоадгезивными свойствами, который получил условное название «Тербиклин» (клиндамицин и тербинафин) на модели травматического бактериально-грибкового вагинита у крыс.

Материалы и методы исследования. Экспериментальное изучение проводилось на 32 белых нелинейных самках крыс, массой 190-200 г. Препаратом сравнения были выбраны вагинальные капсулы «Вагиклин» (клиндамицин и клотримазол), Марксанс Фарма Лтд для «Евро Лайфкер», Индия/Великобритания.

Результаты исследования и их обсуждение. Лечебный эффект изучаемого препарата был установлен на основании нормализации показателей системных (уровень лейкоцитоза, ШОЕ) и местных (локальная температура) признаков

воспалительного ответа. Установлено, что по лечебному действию крем «Тербиклин» превышал эффективность препарата сравнения вагинальные капсулы «Вагиклин».

Выводы. Полученные во время эксперимента результаты обосновывают перспективность дальнейших клинических исследований нового вагинального крема «Тербиклин» с целью импортозамещения в данной фармакотерапевтической группе лекарственных средств.

SUMMARY

EXPERIMENTAL VALIDATION OF APPLICABILITY OF NEW VAGINAL CREAM OF COMBINED COMPOSITION FOR TREATMENT OF NONSPECIFIC VAGINITIS

*DROGOVOZ K.V., ZAICHENKO H.V.,
GRYSCHENKO O.V.*

The article contains data confirming the effectiveness of new vaginal cream of combined composition of national production for local treatment of nonspecific vaginitis.

Candida and nonspecific vaginitis, as well as bacterial vaginosis are the most common problem among the genital tract inflammatory infections in women. The analysis of the pharmaceutical market of Ukraine shows lack of national preparations in the form of a vaginal cream with antibacterial and antifungal action wherein antifungal component is effective as of non albicans *Candida* fungi.

Research objective: study of effect of the new vaginal cream of combined composition with bioadhesive properties, conditionally named “Terbiklin” (clindamycin and terbinafine) on the model of traumatic bacterial and fungal vaginitis in rats.

Materials and research methods. The experimental study has been conducted on 32 white non-linear female rats, weighing 190-200 g. “Vahiklin” vaginal capsules (clindamycin and clotrimazole), Marksans Pharma Ltd. for the “Euro Laifker”, India / Great Britain have been chosen as a comparison preparation.

Research results and discussion. The therapeutic effect of the investigated product has been established on the ground of system normalizing factors (leucocytosis, ESR) and local (local temperature) signs of inflammatory response. “Terbiklin” cream has been found to have therapeutic effect better than the one of standard medication vaginal capsules “Vahiklin”.

Conclusions. The results of the experiment justify the perspective of further clinical researches of new vaginal cream “Terbiklin” for the purpose of import phase-out in the given pharmacological group of drugs.

Key words: vaginal cream, nonspecific vaginitis, clindamycin, terbinafine.