

# Местное лечение инфекционного вагинита: влияние комбинированных препаратов на рост лактобактерий

Медицинські аспекти здоров'я жінки, №3 (108), 2017

*Лечение инфекционных заболеваний влагалища должно быть направлено как на элиминацию возбудителя, так и на сохранение нормальной микрофлоры, что способствует профилактике рецидивов. Предлагаем вашему вниманию статью C. Neut, F. Verriere, H.J. Nelis, T. Coenye, в которой представлены результаты исследования чувствительности отдельных штаммов лактобактерий к различным препаратам, показанным для лечения инфекционного вагинита.*

Кожа и слизистые оболочки постоянно обсеменяются микроорганизмами, которые формируют физиологические биопленки, защищающие организм человека от колонизации экзогенными патогенами. В эпителии влагалища защита дополнительно обеспечивается молочной кислотой, продуцируемой лактобактериями. Накопление лактата способствует поддержанию pH вагинальной среды на уровне от 3,8 до 4,5, при котором способность к развитию сохраняется лишь у немногих микроорганизмов. В таких условиях влагалище защищено от колонизации разными патогенами, в частности кишечными бактериями (*Enterobacteriaceae*, *Enterococci*, *Clostridium*), что способствует профилактике инфекционных заболеваний влагалища, матки и мочевых путей. Кроме того, некоторые штаммы *Lactobacillus* продуцируют перекись водорода, играющую ключевую роль в регуляции вагинальной микрофлоры, подавляя развитие патогенов. Среди всех штаммов, обладающих этим свойством, наиболее часто выделяются *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii* и *Lactobacillus crispatus*.

Изменения влагалищной среды приводят к дисбалансу физиологической микрофлоры, вызывая активизацию патогенных и условно-патогенных бактерий, в результате чего возникает инфекционный вагинит. В зависимости от характера возбудителя вагинит классифицируется на грибковый (преимущественно *Candida*), трихомонадный, бактериальный или смешанной этиологии (несколько микроорганизмов). В зависимости от вида микробной инфекции рекомендуются и различные варианты местного лечения инфекционного вагинита: противогрибковые или противопаразитарные препараты, антисептики, антибиотики либо комбинация этих активных веществ в форме для интравагинального введения (пессарии, капсулы, таблетки, суппозитории).

В отличие от антисептиков, которые имеют широкий спектр действия на все микроорганизмы, антибиотики обладают довольно узкой, направленной на определенные бактерии, активностью. Около 25% случаев вагинита вызваны смешанной микрофлорой, требующей использования местных комбинированных противомикробных средств, например противогрибковых препаратов и антибиотиков.

Известно, что применение антибиотиков перорально вызывает вагинальный микоз. Так, от 3 до 20% пациенток с идиопатическим вульвовагинальным кандидозом принимали пероральные антибиотики, причем риск возникновения кандидоза прямо пропорционален длительности лечения. Развитие индуцированного антибиотикотерапией кандидоза можно объяснить изменением содержания *Lactobacillus*, учитывая доказанную обратную корреляцию между наличием

лактобактерий во влагалище и появлением симптомов вагинита (Razzak M.S. et al., 2011). В исследовании K.J. Agnew и S.L. Hillier (1995) продемонстрировано, что реколонизация влагалища лактобактериями, продуцирующими перекись водорода, через 1 мес после лечения половых инфекций происходит у 40% женщин, принимавших метронидазол перорально, и у 57% – при использовании клиндамицина местного. Однако влияние антимикробных препаратов, используемых для лечения вагинита, на концентрацию *Lactobacillus* изучено недостаточно.

В настоящем исследовании *in vitro* изучался эффект препаратов для местного лечения инфекционного вагинита на рост штаммов *Lactobacillus*. Целью испытания было определить чувствительность лактобактерий к антисептическим, антимикробным и противогрибковым препаратам, применяемым отдельно или в комбинации, и идентифицировать активные вещества и лекарственные формы с наименьшим отрицательным влиянием на баланс нормальной вагинальной микрофлоры.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Innotech International Laboratory (Франция) предоставила для исследования 17 вагинальных препаратов, содержащих 15 наиболее широко используемых в Европе активных ингредиентов (производные азола, нистатин, антибиотики, антисептики и т.п.) (табл. 1). Определялась активность лекарственных средств в отношении трех штаммов *Lactobacillus*: *L. gasseri*, *L. jensenii* и *L. crispatus*.

Активные вещества исследовались отдельно с определением минимальной ингибирующей концентрации (МИК) посредством стандартизированного метода последовательных микроразведений. МИК устанавливали как минимальную концентрацию активного вещества, подавляющую видимый рост лактобактерий, и сравнивали с предельно допустимыми концентрациями (critical concentrations), которые ежегодно определяются Французским обществом микробиологии для всех существующих на рынке антибиотиков. Более низкая и более высокая предельная концентрация антибиотика соответствует минимальной и максимальной дозе, эффективной в отношении бактериальных штаммов и безопасной для человека. Чувствительность или устойчивость микроорганизмов к определенному антибиотику оценивается в зависимости от уровня МИК по отношению к величине предельной концентрации (выше или ниже).

Некоторые исследуемые препараты содержали более одного активного компонента. В таких случаях определялось минимальное ингибирующее разведение. Для этого единица комбинированного средства (пессарий, вагинальная капсула, таблетка или суппозиторий) растворялась в 5 мл физиологического раствора (исходный раствор). Затем проводились серийные разведения этого раствора – от 1:2 (50%, наивысшая концентрация) до 1:1000 (0,1%, наиболее низкая концентрация). После определения минимального ингибирующего разведения комбинированного препарата, полученного для трех штаммов *Lactobacillus*, рассчитывалась соответствующая ему концентрация каждого активного ингредиента.

Исследуемые фармацевтические препараты и их активные ингредиенты

Препарат	Активный ингредиент	Доза	Количество, мг/мл
<i>Антисептики</i>			
Хлорхинальдол + проместрин	Хлорхинальдол	200 мг	40
	Проместрин	10 мг	2
Хлоргексидин	Хлоргексидина глюконат	16 мг	3,2
Повидон-йод	Повидон-йод	250 мг	5
<i>Противогрибковые средства</i>			
Клотримазол	Клотримазол	200 мг	40
Фентиконазол 40	Фентиконазол	200 мг	40
Фентиконазол 120	Фентиконазол	600 мг	120
Кетоконазол	Кетоконазол	400 мг	80
Миконазол	Миконазол	400 мг	80
Натамицин	Натамицин	100 мг	20
<i>Антибиотик/противогрибковое средство</i>			
Клиндамицин + кетоконазол	Клиндамицин	100 мг	20
	Кетоконазол	400 мг	80
Метронидазол + миконазол	Метронидазол	100 мг	20
	Миконазол	100 мг	20
Метронидазол + миконазол + полимиксин В + неомицин	Метронидазол	400 мг	80
	Миконазол	100 мг	20
	Полимиксин В	5 мг	1
	Неомицин	45 мг	9
	Centella asiatica	15 мг	3
Метронидазол + неомицин + нистатин	Метронидазол	500 мг	100
	Неомицин	65 000 ME	13
	Нистатин	100 000 ME	20
Нистатин + неомицин + полимиксин В	Нистатин	100 000 ME	20
	Неомицин	35 000 ME	7
	Полимиксин В	35 000 ME	7
Орнидазол + неомицин + нистатин	Орнидазол	500 мг	100
	Неомицин	100 мг	20
	Нистатин	100 000 ME	20
Тернидазол + неомицин + нистатин	Тернидазол	200 мг	40
	Неомицин	100 мг	20
	Нистатин	100 000 ME	20
<i>Антипаразитарное/противогрибковое средство</i>			
Нифурател + нистатин	Нифурател	500 мг	100
	Нистатин	200 000 ME	40

С целью оценки эффекта препаратов на рост лактобактерий изучалось предельное значение минимального ингибирующего разведения. Этот порог соответствовал допустимой концентрации активных ингредиентов во влагалище после местного применения препарата. Состав лекарственного средства рассматривался как отрицательно действующий на *Lactobacillus*, если полученное значение минимального ингибирующего разведения было ниже или равно пороговому. И, наоборот, комбинированный препарат рассматривался как неактивный в отношении лактофлоры, если величина минимального ингибирующего разведения превышала допустимый порог. Согласно данным литературы, концентрация активных ингредиентов в тканях после местного применения лекарственного средства ниже концентрации, соответствующей

шей разведению комбинированного препарата 1:100, но выше таковой, соответствующей разведению 1:1000. Поэтому пороговое значение минимального ингибирующего разведения определено как 1:128, или 0,8% исходного раствора.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 17 исследованных препаратов восемь представляли собой комбинации антибактериальных и противогрибковых средств или противогрибковых и антипаразитарных. Остальные девять содержали только один активный ингредиент: шесть – лишь противогрибковый, три – антисептический.

В табл. 2 представлены МИК 15 активных веществ для каждого из трех штаммов лактобактерий. Для антисептичес-

МИК активных ингредиентов (n=15) в отношении штаммов *Lactobacillus*

Активные вещества	Минимальная ингибирующая концентрация				
	Группа	Вещество	<i>L. crispatus</i>	<i>L. gasseri</i>	<i>L. jensenii</i>
Антисептики		Хлоргексидин, %	0,04	0,01	0,02
		Поливинилпирролидон (повидон), %	0,078	0,078	0,078
Противогрибковые		Клотримазол, мг/л	>4	>4	>4
		Эконазол, мг/л	>4	>4	>4
		Кетоконазол, мг/л	>4	>4	>4
		Миконазол, мг/л	>4	>4	>4
		Натамицин, мг/л	>512	>512	>512
		Нистатин, мг/л	>16	>16	>16
Антибиотики		Хлорамфеникол, мг/л	8	8	8
		Клиндамицин, мг/л	>8	>8	>8
		Метронидазол, мг/л	>512	>512	>512
		Неомицин, мг/л	128	512	128
		Орнидазол, мг/л	>16	>16	>16
		Полимиксин В, мг/л	256	256	256

ких средств (хлоргексидин и поливинилпирролидон) получены показатели МИК в отношении всех штаммов *Lactobacillus* намного ниже предельной концентрации, установленной для этих веществ. Для всех антибиотиков и противогрибковых препаратов значения МИК были выше пороговых концентраций.

Что же касается величин минимального ингибирующего разведения 17 препаратов, то в целом они совпадали с МИК активных компонентов. Например, для комбинации нистатин + неомицин + полимиксин В концентрации составляющих ее веществ при минимальном ингибирующем разведении соответствовали МИК, рассчитанными отдельно для каждого активного компонента (между 110 и 440 мг/л для полимиксина В и неомицина; между 310 и 1250 мг/л для нистатина).

Для двух тестируемых антисептических препаратов (повидон-йод и комбинация хлорхинальдол + проместрин) получены показатели минимального ингибирующего разведения, намного превышающие пороговое значение 0,8%. С другой стороны, этот показатель для антисептика хлоргексидина глюконата был ниже порога в отношении *L. gasseri*.

При оценке антифунгальных препаратов (клотримазол, фентиконазол 40 и 120 мг/мл, кетоконазол, миконазол, натамицин) получены довольно стойкие результаты очень высокого минимального ингибирующего разведения в отношении трех штаммов *Lactobacillus* для пяти из шести исследуемых веществ. Только для миконазола этот показатель оказался ниже допустимого порога в отношении *L. crispatus*.

Что касается комбинированных препаратов (антибиотик/противогрибковое средство и противопаразитарное/противогрибковое), то у шести из восьми тестируемых значение минимального ингибирующего разведения было ниже или равно предельному разведению 0,8%. Так, минимальное ингибирующее разведение комбинаций метронидазол + неомицин + нистатин и тернидазол + неомицин + нистатин для *L. crispatus* составило 0,8%. Для препаратов, содержащих метронидазол + миконазол, орнидазол + неомицин + нистатин и клиндамицин + кетоконазол, получены значения минимального ингибирующего разведения ниже этого порога для двух штаммов, тогда как для препарата нифурател + нистатин — в отношении всех исследуемых микроорганизмов.

В этом испытании *in vitro* продемонстрирована эффективность 17 фармацевтических препаратов, используемых для местного лечения инфекционного вагинита, а также их

активных ингредиентов в отношении трех основных штаммов *Lactobacillus*.

На основании полученных результатов можно предположить, что исследуемые микроорганизмы устойчивы к антибактериальным и противогрибковым лекарственным средствам. В то же время вещества, обладающие антисептическими свойствами, могут оказывать деструктивное действие на лактобактерии *in vivo*, поскольку их МИК ниже предельно допустимых концентраций.

Следует отметить, что предельные концентрации согласуются с содержанием веществ в плазме. Результаты данного исследования касаются местного применения, когда концентрация лекарственного средства в ткани более высокая, чем плазменный уровень, который достигается после перорального приема. Поэтому в ходе исследования определялось минимальное ингибирующее разведение комбинированных вагинальных препаратов, предельное значение которого установлено на уровне 0,8%, что соответствует допустимой местной концентрации вещества. Этот порог может использоваться для оценки потенциального отрицательного эффекта лекарственного средства на микрофлору влагалища. Из 17 протестированных препаратов восемь подавляли рост, как минимум, одного из трех штаммов *Lactobacillus*.

Среди исследованных антисептических средств два (повидон-йод и хлорхинальдол + проместрин) не влияли на рост исследуемых лактобактерий. Эти препараты могут быть рекомендованы для дополнительного лечения вагинита.

Анализируя результаты (очень высокие значения минимального ингибирующего разведения) исследования препаратов, содержащих только противогрибковое средство, можно предположить, что они не влияют на лактобактерии, как ожидалось. Однако миконазол может ингибировать развитие штамма *L. crispatus*. Высокой концентрацией активного ингредиента можно объяснить отрицательный эффект этого препарата на рост лактобактерий.

Среди комбинированных препаратов (антибиотик/антифунгальное и антибиотик/антипаразитарное средство) только два из восьми не препятствовали росту *in vitro* трех штаммов *Lactobacillus*. Для осуществления такого действия требуется доза этих средств (метронидазол + миконазол + полимиксин В + неомицин и нистатин + неомицин + полимиксин В), в 2–8 раз превышающая допустимую во влагалище после местного применения. Остальные шесть комбина-

ций активных веществ подавляли рост одного (метронидазол + неомицин + нистатин и тернидазол + неомицин + нистатин), двух (克林дамицин + кетоконазол; метронидазол + миконазол и орнидазол + неомицин + нистатин) и даже трех (нифурадел + нистатин) штаммов *Lactobacillus* при допустимых концентрациях. Таким образом, можно предположить, что использование какого-либо из этих лекарственных препаратов может нарушить баланс вагинальной микрофлоры в отличие от комбинаций метронидазол + миконазол + полимиксин В + неомицин + Centella asiatica или нистатин + неомицин + полимиксин В, не действующих на лактобактерии влагилица в допустимых концентрациях.

Устойчивость лактобактерий различается в зависимости от условий роста: в присутствии только лишь активного ингредиента или комбинированного препарата. Результаты, полученные в отношении минимального ингибирующего разведения комбинированных средств, не всегда согласовались с таковыми относительно МИК активных компонентов. Оказалось, что некоторые комбинации отрицательно влияют на рост *Lactobacillus*, если МИК их активных ингредиентов превышает предельную концентрацию.

Большинство вагинальных препаратов применяются в высоких дозах, и, как показало данное исследование, концентрация активного ингредиента препарата в минимальном ингибирующем разведении может быть выше, чем МИК того же вещества в чистой форме. Таким образом, назначаемая доза будет выше той, к которой резистентна лактофлора. Например, препараты неомицин + нистатин + полимиксин В, метронидазол + неомицин + нистатин и тернидазол + неомицин + нистатин содержат два одинаковых активных веществ

(неомицин и нистатин). Однако в первой комбинации, которая не нарушает роста лактобактерий в предельно допустимых дозах, концентрация антибиотика ниже. Этим хотя бы частично объясняется различие влияния трех препаратов на содержание лактобактерий.

Ранее в исследованиях *in vitro* не изучалось такого большого количества (n=17) препаратов, применяемых для лечения инфекционного вагинита. В некоторых из них (Aroutcheva A., Simoes J.A. et al., 2001) установлено отрицательное воздействие отдельных активных веществ (克林дамицина, метронидазола) на рост лактофлоры.

В этой работе имеется ограничение, свойственное всем исследованиям *in vitro*: результаты, свидетельствующие об эффективности антибактериального средства, не гарантируют таковую *in vivo*. Поэтому чувствительность лактобактерий *in vitro* может не соответствовать результатам влияния вагинального препарата на всю лактофлору *in vivo*. Тем не менее результаты этого исследования помогают сосредоточить внимание клиницистов на том, какие вагинальные препараты могут уменьшать долю *Lactobacillus* в микрофлоре влагилица, способствуя рецидивированию инфекции.

## ВЫВОДЫ

Создание высоких концентраций активных ингредиентов препаратов в слизистой оболочке влагилица способствует ингибированию роста одного или нескольких штаммов *Lactobacillus*, что оказывает отрицательное воздействие на баланс нормальной вагинальной флоры. Это следует учитывать при выборе лекарственных средств первой линии терапии инфекционного вагинита.

Подготовила Виктория Лисица

По материалам: C. Neut, F. Verriere, H.J. Nelis, T. Coenye. Topical Treatment of Infectious Vaginitis: Effects of Antibiotic, Antifungal and Antiseptic Drugs on the Growth of Normal Vaginal Lactobacillus Strains. Open Journal of Obstetrics and Gynecology. 2015; 5: 173-180.

## ПОЛІЖИНАКС

**Склад:** 1 капсула вагінальна містить неомицину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, нистатин 100 000 МО.

**Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Антибіотики. Нистатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.

**Показання.** Лікування вагініту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:

- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
- рецидивний неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);
- вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед абортom, встановленням внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологами.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостережень за вагітністю, що за-

знала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слід уникати у період годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.** Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 діб, профілактичний курс – 6 діб. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.