

Бактериальний вагіноз: еволюція терапевтичних підходів на прикладі рекомендацій IUSTI

Міжнародний союз по боротьбі з інфекціями, передаваними статевим шляхом (IUSTI) – старейша в своїй області міжнародна організація (створена в 1923 році). IUSTI є благодійною організацією, зареєстрованою в Великій Британії. IUSTI ставить своєю метою досягнення міжнародного співробітництва в боротьбі з інфекціями, передаваними статевим шляхом (ІППП), включаючи ВІС/СПІД.

IUSTI приділяє особливу увагу не тільки медичним, а також соціальним і епідеміологічним аспектам контролю ІППП. IUSTI включений в Реєстр Економічного і Соціального Рад ООС і як офіційна неправительствена організація, має статус консультанта Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Масштабність цієї організації свідчить про той факт, що IUSTI має регіональні відділення по всьому світу: Європейське, Північноамериканське, Латинськоамериканське, Азіатсько-Тихоокеанське і Африканське.

Оскільки проблема ІППП мультидисциплінарна, то в розробці клінічних протоколів IUSTI приймають участь провідні міжнародні експерти в області акушерства і гінекології, урології, дерматовенерології, молекулярної біології, імунології, ВІС-інфекції, клінічної фармакології і др.

Європейське представництво IUSTI розробляє керівництво в трьох напрямках:

- по методах ведення пацієнтів або діагностики певних інфекцій (ведення статевих партнерів, діагностика ВІС і т. д.);
- по діагностиці і ліченню пацієнтів з специфічними інфекціями (гонорея, сифіліс, ВІС і т. д.);
- по менеджменту пацієнтів з певним клінічним синдромом, виникаючим, в тому числі, і на фоні ІППП.

Для гінекологів в першу чергу цікавими рекомендації IUSTI по веденню пацієнток з вагінальними виділеннями, оскільки саме аномальний характер виділень з вагіни є однією з найбільш частих скарг при зверненні до лікаря. Диференційований підхід до діагностики і тактики ведення таких пацієнток є основоположним для успішної терапії.

Чим же так цінні рекомендації IUSTI?

Згідно регламенту створення рекомендацій IUSTI в їх підготовці задіяні провідні експерти в своїх областях. На початковому етапі роботи над рекомендаціями проводиться пошук і ретельний відбір наявних на даний момент досліджень по заданій темі в базах Medline, Embase і Кокрановської бібліотеки (Кокранова база даних систематических оглядів, рефератів досліджень по оцінці ефектів і Кокрановський центральний реєстр контролюємих досліджень). Також проводиться аналіз відповідних тематических керівництв, розроблених Центрами по контролю і профілактиці захворювань США (СДЦ), ВООЗ, спеціалізованими медичними товариствами Великої Британії (Британська асоціація сексуального здоров'я і ВІС, BASHN). При цьому основним вимогою є те, що всі ключові рекомендації для діагностики і лічення повинні бути оцінені за рівнем доказальності відповідно до системи GRADE.

Система GRADE розглядає силу рекомендацій і якість доказальності в підтримку того чи іншого методу діагностики і лічення. Рівень доказальності варіюється від I до IV. Так, найвищий рівень доказальності IV присвоюється тим методам діагностики і лічення, ефективність яких була доведена за результатами метааналізу рандомізованих контролюємих досліджень (РКИ). В порядку убивання ідуть рівень

доказальності Ib, коли висновки зроблені на основі результатів хоча б одного РКИ, Іа – за результатами добре спланованих досліджень без рандомізації, ІІb – доказальності, отримані за крайньої міри по результатам одного добре організованого квазі-експериментального дослідження іншого типу. ІІ рівень означає, що доказальності отримані на основі добре спланованих неекспериментальних описателеских досліджень: порівняльні, кореляційні і дослідження по типу «случай – контроль». Найнижчий рівень доказальності IV – присвоюється даним, отриманим з огляду експертів або на основі клініческого досвіду авторитетних опініонів. Сила рекомендацій варіюється від А до С і визначається рівнем доказальності даних: А (Іа, Іb), В (ІІа, ІІb, ІІІ), С (IV).

В 2001 році експерти IUSTI вперше опублікували європейські рекомендації по веденню пацієнток з вагінальними виділеннями, де детально розглядалися бактеріальний вагіноз (БВ), вульвовагінальний кандидоз (ВВК) і трихомоніаз як найбільш часті причини аномальних вагінальних виділень. Внаслідок цього рекомендації були оновлені (2011) і в останній редакції вийшли в 2018 році.

Слід зазначити, що внесення конкретної рекомендації по діагностиці або ліченню базується на ретельному і строгому відборі досліджень, надає перевагу ефективності і перевагам таких опцій. Так, наприклад, термін «рекомендуємих схем терапії» в керівництві IUSTI, як правило, має рівень доказальності Іа. Це означає, що даний вид діагностики або режим терапії характеризується найвищою ефективністю серед можливих при даній патології.

Як видно, оновлення клініческих протоколів IUSTI відбувається приблизно кожні 7-10 років, що обумовлено появою нових наукових даних про етіологію, поширенням діагностических підходів і постійним пошуком нових, більш ефективних схем лічення.

Цікаво прослідкувати еволюцію схем і режимів терапії на прикладі однієї з найбільш частих причин аномальних вагінальних виділень – БВ. Так, до певного періоду в основному препаратом для лічення даної патології був метронідазол. С появою нових наукових даних про етіопатогенез, в частині про значимість ролі *Atopobium vaginae* в розвитку даного захворювання і його стійкості до метронідазолу, стало зрозуміло, чому застосування даного препарату зазвичай супроводжується великою частотою рецидивів. В подальшому, коли були проведені нові дослідження і опубліковані результати використання для лічення БВ крему кліндамицину, останній був включений в протоколи IUSTI в складі рекомендованих схем на основі доказальності найвищого рівня. Однак в подальшому, аналізуючи причини високої частоти рецидивів БВ, вчені зазначили наявність резистентності БВ-асоційованих анаеробних бактерій до кліндамицину: в 17% випадків (первинна стійкість) і в 53% випадків (після терапії кліндамицином) (Beigi R.H. et al., 2004). Крім того, після терапії кліндамицином при ліченні БВ можливо розвиток ВВК в 12-24% випадків. Тому назріла

потреба в розробці нових підходів до лічення БВ, нивелюємих можливу резистентність патогенних мікроорганізмів до антибактеріальних засобів, а також мінімізуючих побіческі ефекти від лічення.

Наступним етапом пошуку лікарственого засобу ставився питання про те, чи в схему терапії БВ можна внести деквалінію хлорид. Таким чином, через 7 років, в 2018 році, в арсеналі лікаря є вже три можливі варіанти місцевої терапії БВ (рис. 1).

Що ж послужило основою для включення нового препарату в терапевтическі схеми БВ?

Деквалінію хлорид – четвертичне поєднання амонію з широким спектром антимікробної активності в відношенні грампозитивних і грамотрицателеских бактерій, грибів і простейших, які можуть присутствувати в вагіні. В 2018 році деквалінію хлорид був включений в протоколи IUSTI для лічення БВ внаслідок того, що за останні 7 років були опубліковані результати двох значимих досліджень: G. Lopes dos Santos Santiago et al. (2012) і E.R. Weissenbacher et al. (2011).

В першому дослідженні вчені вивчали чутливість *A. vaginae* до деквалінію хлориду (Флуомізіну®). Метою дослідження було визначення мінімальної інгібіруючої концентрації (МІК) і мінімальної бактеріцидної концентрації (МБК) даного антисептика для штамів мікроорганізмів роду *Atopobium*. Отримані дані дозволили зробити висновок про те, що деквалінію хлорид має інгібіруючу і бактеріцидну дію в відношенні клініческих ізолятів *A. vaginae* в концентраціях, аналогічних кліндамицину і значно нижчим, ніж метронідазол. Авторів повідомило, що поряд з доведеним широким спектром антибактеріальної активності деквалінію хлориду в відношенні різних мікроорганізмів, асоційованих з розвитком БВ (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*), отримані дані стосовно чутливості *A. vaginae* до деквалінію хлориду підтверджують можливість застосування препарату як лічення БВ.

В проведенному E.R. Weissenbacher et al. (2011) сліпому РКИ оцінювалася порівняльна клініческа ефективність вагінальних таблеток, що містять деквалінію хлорид (Флуомізіну®), з 2% кремом кліндамицину у жінок з БВ. Так, згідно висновкам авторів, перевагами вагінальних таблеток Флуомізіну® є широкий антимікробний спектр, низька ймовірність резистентності, висока концентрація діючої речовини в очагах інфекції, а також можливість застосування в період вагітності. Авторів дослідження повідомило, що лічення вагінальними таблетками, що містять 10 мг деквалінію хлориду (Флуомізіну®), забезпечує таку ж частоту одужання при БВ, як і 2% вагінальний крем кліндамицину.

Враховуючи авторитетну доказальну базу, експерти IUSTI внесли в рекомендації деквалінію хлорид як ще один режим для місцевої терапії БВ – по 1 вагінальній таблетці на ніч в течение 6 днів.

Таким чином, на сьогоднішній день важливим аспектом успішності призначеної терапії є відповідність терапевтическому режиму, вказаному спеціалістами IUSTI в оновленому протоколі 2018 року. При призначенні місцевої терапії бактеріального вагінозу лікар може вибрати будь-який режим лічення, враховуючи:

- 1) діючу речовину;
- 2) форму випуску – гель, крем або вагінальні таблетки;
- 3) кратність застосування препарату;
- 4) тривалість терапії.

Слід зазначити, що деквалінію хлорид в формі вагінальних таблеток 10 мг в течение 6 днів – місний режим лічення бактеріального вагінозу в відповідності з останніми оновленнями рекомендацій «Менеджмент аномальних вагінальних виділень» (IUSTI, 2018).

Література

1. Sherrard J. et al. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1258/ijjsa.2011.011012>
2. Lopes dos Santos Santiago G., Grob P., Verstraeten H., Waser F., Vaneechoutte M. Susceptibility testing of Atopobium vaginae for dequalinium chloride. BMC Res Notes. 2012 Mar 19;5:151.
3. Weissenbacher E.R. et al. A Comparison of Dequalinium Chloride Vaginal Tablets (Fluomizine®) and Clindamycin Vaginal Cream in the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Single-Blind, Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. Gynecol Obstet Invest. 2012; 73(1): 8-15.
4. Sherrard J., Wilson J., Donders G., Mendling W., Jensen J.S. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018 Nov;29(13):1258-1272.

Підготувала **Марія Арефьєва**

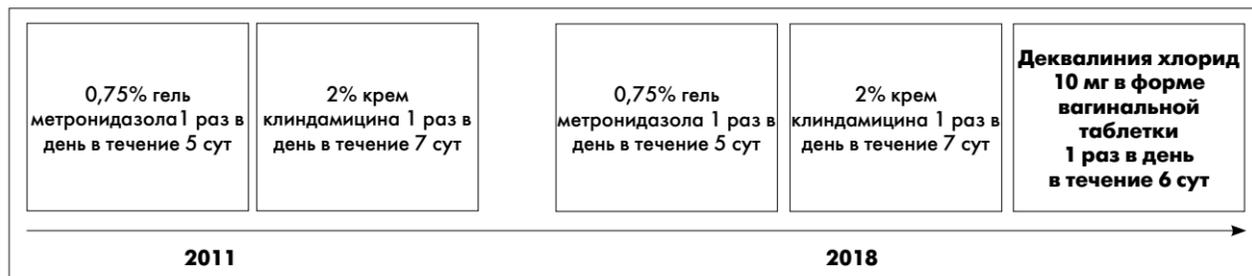


Рис. Местний режим терапії БВ згідно рекомендаціям IUSTI

Деквалінію хлорид 10 мг,
вагінальні таблетки
протягом 6 днів
рекомендовано IUSTI - 2018
для лікування
бактеріального вагінозу¹

Флуомізин

деквалінію хлорид 10 мг

- доведена ефективність по відношенню до *Atopobium vaginae* та інших збудників бактеріального вагінозу*
- дозволений до застосування у всіх триместрах вагітності**



Флуомізин. Реєстраційне посвідчення № UA/1852/01/01. Реклама лікарського засобу, перед застосування ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

¹2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Journal of STD & AIDS 0(0) 4–15. The Author(s) 2018. Reprints and permissions: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/0956462418785451 journals.sagepub.com/home/std

*Susceptibility testing of *Atopobium vaginae* for dequalinium chloride Guido Lopes dos Santos Santiago, Philipp Grob, Hans Verstraelen, Florian Waser, Mario Vaneechoutte. BMC Research Notes 2012, 5:151

**Інструкція до лікарського засобу Флуомізин.

Самолікування може бути шкідливим для вашого здоров'я