



Гінофлор®

знижує кількість рецидивів вагінітів
будь - якої етіології **У 1,6 РАЗА**

ДОВЕДЕНО*

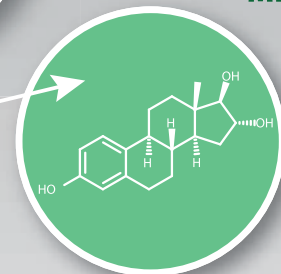


ЛАКТОБАКТЕРІЇ
H₂O₂ - продукуючі



+

ЕСТРІОЛ
мікродоза 0,03 мг



Тому що,

Лактобактерії + Естріол

більше, ніж

тільки лактобактерії

- ✓ **ЛАКТОБАКТЕРІЇ** виконують свою роль тільки прикріпившись до вагінального епітелію
- ✓ **ЛАКТОБАКТЕРІЇ** прикріплюються тільки до зрілого вагінального епітелію
- ✓ **ЕСТРІОЛ** забезпечує дозрівання злущеного під час запального процесу епітелію піхви, щоб лактобактерії прикріпилися

* E. Ozkinay, M.C. Terek, M. Yayci, R. Kaiser, P. Grob, G. Tuncay © RCOG 2004 BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology 112, 234-240

Эффективность живых лактобактерий в комбинации с низкой дозой эстриола для восстановления вагинальной флоры после антиинфекционной терапии и предотвращения рецидивов и реинфекций

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования с участием 360 женщин

Вагинальные инфекции – наиболее распространенная причина обращения женщин к гинекологам и дерматовенерологам. Бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинальный кандидоз и трихомониаз относятся к трем наиболее часто встречающимся вагинальным инфекциям во всем мире. Хотя антиинфекционная терапия доступна и обычно высокоэффективна в отношении эрадикации патогенных микроорганизмов, добиться пролонгированного эффекта зачастую невозможно в связи с частым рецидивированием. Более того, неудовлетворительные результаты могут быть получены и в так называемых осложненных случаях, включающих рецидивирующий БВ или рецидивирующий кандидоз, а также «промежуточный» БВ, который с недавнего времени выделен некоторыми авторами в самостоятельное заболевание, называемое аэробным вагинитом. Все эти заболевания в недостаточной мере поддаются стандартной антиинфекционной терапии.

Для того чтобы правильно подобрать лечение в каждом конкретном случае вагинальной инфекции, необходимо четко знать, в каком состоянии находится вагинальная экосистема. В нормальной микрофлоре доминируют лактобактерии, а именно штаммы, продуцирующие и молочную кислоту для снижения вагинального pH, и бактериоцины. Перекись водорода как один из бактерицидных компонентов, продуцируемых лактобактериями, обязательно присутствует в здоровом влагалище и преимущественно отсутствует у женщин с БВ. Более того, лактобактерии конкурируют с патогенными микроорганизмами за адгезию на эпителиальных клетках.

Другой ключевой фактор, влияющий на вагинальную экосистему, – это местный уровень эстрогенов. Хорошо сбалансированный гормональный статус обеспечивает достаточный уровень эстрогенов, что способствует пролиферации и созреванию вагинального эпителия и соответствующему накоплению гликогена – питательного субстрата для лактобактерий.

Вагинальные инфекции, как правило, сопровождаются снижением количества лактобактерий, чрезмерным ростом патогенных микроорганизмов и повреждением вагинального эпителия в большей или меньшей степени. Антиинфекционная терапия в дальнейшем также ведет к еще большему снижению количества лактобактерий в зависимости от типа и длительности проводимого лечения.

Даже такое антигрибковое средство, как клотримазол, продемонстрировало негативное влияние на изменение состава вагинальной флоры и бактерицидную активность в отношении лактобактерий *in vitro*.

Следовательно, параллельное восстановление защитной микрофлоры и пролиферирующего, зрелого вагинального эпителия являются абсолютно необходимыми с целью предотвращения рецидивирования и реинфицирования.

Цель исследования: изучение эффективности экзогенно введенной комбинации лактобактерий и низкой дозы эстриола для восстановления вагинальной экосистемы после антиинфекционной терапии.

Материалы и методы

На проведение данного исследования отделом акушерства и гинекологии Медицинского университета было получено одобрение Этического комитета. Клиническое исследование было представлено в соответствии с Хельсинской декларацией и согласовано с GCP-директивой. Женщины были проинформированы о целях и возможных рисках в ходе исследования и дали свое письменное согласие.

Всего в рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое клиническое исследование были включены 360 женщин с вагинальными инфекциями. Из женщин, вовлеченных в исследование и получивших антиинфекционную терапию, 240 были включены в тестируемую (группу исследования) и 120 – в плацебо-группу (контрольную).

Время проведения исследований – с февраля 1996 по октябрь 1998 года.

Женщины, которые дали свое письменное согласие, были в возрасте от 17 до 65 лет и страдали трихомониазом, кандидозом, БВ или *Fluor vaginalis*. В перечень критериев исключения входили беременность, гиперчувствительность к антиинфекционным или тестируемым препаратам, вагинальные кровотечения неизвестной этиологии, опухоли генитального тракта или молочных желез, иммуносупрессия или клинически манифестные формы сексуально-трансмиссивных заболеваний (*Neisseria gonorrhoe*, *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virus*, *Human papilloma virus*).

Диагностика вагинальных расстройств основывалась на клинических и микроскопических критериях. Трихомониаз – типичные клинические симптомы и микроскопическое подтверждение *Trichomonas vaginalis* в вагинальном секрете. Кандидоз – белые неводянистые выделения, гиперемия вульвы, вагины, зуд, лабораторное подтверждение присутствия штаммов *Candida* в мазке и роста бактериальной культуры. БВ диагностировали с помощью обнаружения бело-серых, гомогенных выделений с рыбным запахом и выявления *Gardnerella vaginalis*. Диагноз *Fluor vaginalis* устанавливали, когда симптомы вагинальных нарушений присутствовали, но трихомониаз, кандидоз и БВ могли быть исключены. Диагноз *Fluor vaginalis* был подтвержден присутствием большого количества аэробных бактерий в мазке. Высокий процент случаев трихомониаза объяснялся социальной подоплекой выборки пациенток.

Первично все женщины получали стандартизованную антиинфекционную терапию, основанную на диагнозе. Для трихомониаза терапией выбора был системный метронидазол. Кандидоз лечили с помощью флуконазола *per os*, а в серьезных случаях комбинировали местно с кетоконазолом. Все женщины с БВ были системно пролечены метронидазолом.

Партнеры женщин с трихомониазом прошли системную терапию метронидазолом, а партнеры женщин с кандидозом – преимущественно флуконазолом. Все партнеры женщин с БВ были пролечены системно, большинство из них получали метронидазол.

В течение 2-3 дней после антиинфекционной терапии женщины были в случайном порядке отнесены в тестируемую или плацебо-группу: 5 блоков по 72 женщины в каждом с использованием случайного генератора. Процедура рандомизации была осуществлена с помощью программного обеспечения Random (IDV, Германия).

На рандомизирующем визите женщины получили исследуемый препарат (Гинофлор, «Мединова», Цюрих, Швейцария). Каждая вагинальная таблетка тестируемого препарата содержала как минимум 10^7 колониеобразующих штаммов живых лактобактерий, 0,03 мг эстриола и 600 мг лактозы. Плацебо-препарат был идентичен тестируемому за исключением лактобактерий и эстриола. Женщины, находящиеся в периоде менопаузы, интравагинально вводили по 1 таблетке ежедневно перед сном в течение 6 дней; постменопаузы – в течение 12 дней, что ретроспективно соответствовало схеме лечения.

Первый контроль (K1) осуществляли с 3-го по 7-й день после окончания восстановительной терапии. Второй контроль (K2) проводили через 4-6 нед после окончания терапии. Клинические критерии оценивали несколько исследователей, а микроскопическую оценку проводил коллектив биологического отделения Медицинского университета.

Индекс нормальной флоры (ИНФ) использовали как критерий оценки статуса вагинальной флоры в ходе исследования. Количество лактобактерий, лейкоцитов, патогенных микроорганизмов и уровень pH вагинального секрета определяли по мазку. Каждый параметр оценивали по четырехступенчатой шкале (от 0 до 3), формируя в заключение ИНФ от 0 до 12. Изменение параметра ИНФ (ИНФ в K1 или K2 минус ИНФ на рандомизирующем визите) был первичным оценочным критерием.

Клинические симптомы: вагинальные выделения, жжение, зуд вульвы/вагины, диспареунию оценивали с использованием четырехступенчатой шкалы, включающей следующие категории по степени проявления: ничего (0), средняя (1), умеренная (2), сильная (3). Общий симптомокомплекс оценивался от 0 до 15. Улучшение клинической картины суммарно проявлялось в снижении уровня проявления общего симптомокомплекса. Вагинальный уровень pH определяли с помощью pH-индикаторных полосок у стенки в верхней части влагалища.

Мазок окрашивали по Граму и исследовали посредством контактной микроскопии. Все мазки анализировали в одной и той же лаборатории в отделе микробиологии Медицинского университета.

Степень чистоты вагинальной флоры, также называемая лактобациллярным индексом, оценивалась по шкале Шредера.

Эффективность антиинфекционной и восстановительной терапии, а также эффективность их комбинации оценивалась как исследователем, так и пациенткой по четырехбалльной шкале (улучшение: полное, значительное, среднее, плохое). Переносимость оценивалась в контрольной проверке с использованием четырехступенчатой шкалы (очень хорошая, хорошая, удовлетворительная, плохая) как исследователем, так и пациенткой. Кроме того, в течение всего исследования регистрировались тип, время появления, интенсивность, длительность проявления и причины побочных эффектов.

Результаты рассчитывали с использованием программы N, версия 1.2, IDV (Data Analysis and Study Planning, Германия).

Результаты и их обсуждение

У включенных в исследование женщин (n=360) трихомониаз был диагностирован в 274 случаях (76,1%), кандидоз – в 61 (16,9%), БВ – в 19 (5,3%), *Fluor vaginalis* – в 1 (0,3%) и ассоциация возбудителей была выявлена в 5 случаях (1,4%). Как показано в таблице 1, группа исследования и контрольная группа не отличались ни по структуре диагнозов, ни по демографическим характеристикам. Все внесенные в список женщины получили адекватную антиинфекционную терапию, что было продемонстрировано значительным увеличением ИНФ после окончания лечения. Перед лечением ИНФ был 3,4 и увеличился до 6,4 на контрольном обследовании. Последующая восстановительная терапия привела к еще более значительному повышению ИНФ. Изменение ИНФ от начальных уровней (рандомизирующее посещение) было значительно выше в группе исследования по сравнению с плацебо. Это было достоверно для обоих контролей K1 и K2 (табл. 2).

Продолжение на стр. 9.

Эффективность живых лактобактерий в комбинации с низкой дозой эстриола для восстановления вагинальной флоры после антиинфекционной терапии и предотвращения рецидивов и реинфекций

Продолжение. Начало на стр. 3.

Таблица 1. Демографические характеристики выборки		
Характеристика выборки	Группа исследова-ния (n=240)	Группа контроля (n=120)
Возраст (лет)	42 [10]	42 [10]
Диагноз		
Трихомониаз	182 (75)	92 (76)
Кандидоз	44 (18)	17 (14)
БВ	11 (4)	8 (6)
Fluor vaginalis	0 (0)	КО
Трихомониаз и кандидоз	2 (1)	0 (0)
Трихомониаз и БВ	1 (0)	2(2)
Женщины в период менопаузы	160 (57)	80 (67)
День цикла на входе в исследование	10 (0-547)	10 (2-480)
Количество родов	2 (0-9)	2 (0-10)
Контрацепция		
Гормональная	5 (2)	3 (2)
Презерватив	74 (30)	41 (34)
ВМС	49 (20)	21 (17)
Стерилизация	11 (4)	3 (2)
Вагинальные инфекции в течение последних 12 мес		
ИНФ при рандомизации	6,4	6,4
Сопутствующие заболевания	[1,61]	[11,6]
Сопутствующая терапия	2 (1)	1 (1)
Примечание: значения выражены средними [стандартные отклонения] или медианой (диапазон), или n (%).		

Клинические критерии включали общий симптомо-комплекс (выделения, жжение, зуд, гиперемия, диспа-реуния) и уровень вагинального pH. Проявления общего симптомокомплекса существенно уменьшились во вре-мя антиинфекционной терапии с 8,5 до 3,2. Уровень ва-гинального pH был 5,0 и 4,8 на входе и в рандомизирую-щем исследовании соответственно. Восстановительная терапия в итоге привела к еще более значительному улучшению в обеих переменных.

Степень чистоты влагалища была подобна в обеих группах при рандомизирующем посещении. Однако в конце восстановительной терапии при K1 степень чи-стоты влагалища значительно отличалась между группой исследования и контрольной группой (табл. 2).

При K2 разница между пролеченными группами остава-лась существенной в пользу группы исследования. Также после восстановительной терапии были обнаружены зна-чительные отличия и по другим микроскопическим крите-риям (например, количество лейкоцитов и лактобактерий) в пользу группы исследования, как показано в таблице 2.

Терапевтическая эффективность оценивалась как ис-следователем, так и пациенткой. В обоих контрольных исследованиях отчетные показатели полного и значи-тельного улучшения были намного выше в группе ис-следования по сравнению с группой плацебо.

Переносимость в обеих группах была определена как хорошая и очень хорошая и исследователем, и пациент-кой более чем в 90% случаев. Из 240 женщин, пролечен-ных препаратом Гинофлор, был один случай проявления побочной реакции (диарея), о которой сообщалось в процессе восстановительной терапии, тогда как в груп-пе плацебо из 120 женщин было 2 случая побочных реак-ций (тошнота, диарея).

Настоящее исследование показало, что восстановле-ние вагинальной экосистемы после антиинфекционной терапии может быть достоверно улучшено благодаря экзогенному введению жизнеспособных лактобактерий в комбинации с низкой дозой эстриола. Преимущество исследуемого препарата было продемонстрировано

Таблица 2. Результаты первого и второго контроля			
Контроль		Группа исследования (n=240)	Группа контроля (n=120)
Первый контроль (K1)	Первичный параметр эффективности – изменение ИНФ	1,7	1,2
	Вторичный параметр эффективности – ИНФ	8,1	7,6
	Общий симптомокомплекс	1,9	2,0
	Вагинальный pH	4,6	4,6
	Степень чистоты влагалища 1/2	169 (70)	58 (48)
	Другие параметры микроскопии		
	Количество лактобактерий >20	114 (80)	39 (33)
	Количество лейкоцитов <20	208 (87)	103 (86)
	Терапевтическая эффективность		
	Врач – полное или значительное улучшение	172 (72)	69 (58)
	Пациентка – полное или значительное улучшение	178 (74)	71 (59)
	Переносимость		
	Врач – хорошая/очень хорошая	227 (94)	108 (90)
	Пациентка – хорошая/очень хорошая	222 (93)	108 (90)
	Побочные реакции	1 (0)	2 (2)
Второй контроль (K2)	Первичный параметр эффективности – изменение ИНФ	1,6	0,9
	Вторичный параметр эффективности – ИНФ	8,0	7,4
	Общий симптомокомплекс	1,8	2,1
	Вагинальный pH	4,6	4,6
	Степень чистоты влагалища 1/2	155 (65)	56 (47)
	Другие параметры микроскопии		
	Количество лактобактерий >20	108 (45)	33 (28)
	Количество лейкоцитов <20	209 (87)	92 (77)
	Терапевтическая эффективность		
	Врач – полное или значительное улучшение	178 (74)	72 (60)
	Пациентка – полное или значительное улучшение	177 (74)	73 (61)
	Рецидивы	7,9	12,5

в значительном увеличении ИНФ под влиянием восста-новительной терапии, что отразилось в нормализации состояния вагинальной среды. ИНФ состоит из четырех показателей состояния вагинальной экосистемы: коли-чества лактобактерий, патогенных микроорганизмов, количества лейкоцитов и уровня pH вагинального се-крета. Поэтому изменение ИНФ великолепно подходит в качестве первичной оценки эффективности восста-новления вагинальной экосистемы.

Повышение ИНФ ожидалось уже во время анти-инфекционной терапии, что было подтверждено нашими результатами в процессе рандомизации. Последующая терапия тестируемым препаратом (с целью восста-новления вагинального эпителия и вагинальной микро-флоры) благодаря его активным субстанциям (низкой дозе эстриола и *L. acidophilus*) привела к выраженному улучшению показателей вагинального благополучия. Следовательно, терапия препаратом Гинофлор достовер-но повышает ИНФ по сравнению с плацебо. Различные авторы предположили, что питательная поддержка

эндогенных лактобактерий – уже позитивный эффект восстановления вагинальной экосистемы, поэтому, при-нимая во внимание включенную в плацебо-препарат лак-тозу, эффективность препарата Гинофлор скорее гораздо выше, чем продемонстрировано в наших результатах.

Значительное улучшение степени чистоты в группе исследуемого препарата по сравнению с плацебо означа-ло четкое смещение равновесия к здоровому состоянию вагинальной флоры, что было подтверждено результата-ми измерения ИНФ.

Настоящие результаты показывают, что вагинальная флора и, в конечном счете, вагинальная экосистема не восстанавливались до здорового состояния немедлен-но после курса антиинфекционной терапии. А восста-новление здоровой флоры крайне важно для предотвра-щения рецидивов и реинфекций. Несмотря на то что БВ и трихомониаз успешно поддаются терапии метронида-золом, это лечение приводит к элиминации не только патогенных микроорганизмов, но и к значительному уменьшению количества лактобактерий, оставляя паци-ентку уязвимой для рецидивов и реинфекций.

A. Redondo-Lones и соавт. заметили, что постметронида-зольная вагинальная флора очень бедна лактобактериями. Более того, у 50% женщин, пролеченных метронидазолом, развивается вульвовагинальный кандидоз.

Данные других клинических исследований показывают, что уровень рецидивов в течение первого месяца после окончания терапии метронидазолом по поводу БВ колеб-лется от 14 до 39%, а в 30% случаев рецидивы наблюдались в течение 3 мес после окончания терапии. В другом исследовании уровень рецидивов достигал 20% в ходе оценки по истечении 1 нед после терапии. Рецидивиру-ющий вульвовагинальный кандидоз, определяемый как 4 и более эпизодов обострения в год, является обычно ре-зультатом рецидива, а не реинфекции. Рецидивирующим вагинитом страдают 50% женщин с кандидозом и около 5% взрослых женщин имеют рецидивирующие, рези-стентные, трудноизлечимые инфекции.

Попытки гарантировать снижение уровня рецидивов (лечение партнера, пролонгированная поддерживающая терапия) так же, как показали исследования, не являют-ся окончательно адекватным и результативным решени-ем. Прекращение режима поддерживающей терапии сопровождается симптоматическим рецидивом у поло-вины женщин в течение короткого времени после окон-чания лечения.

В этом исследовании специально не ставилась цель оценить эффективность терапии препара-том Гинофлор для снижения уровня рецидивов. Но отмечено, что количество рецидивов в группе с применением препарата Гинофлор и в плацебо-группе составляло, соответственно, 7,9% и 12,5%, что с очевидностью свидетельствует: восстано-вительная терапия препаратом Гинофлор может досто-верно снизить риск рецидивов и реинфекций.

Эффективность лактобактерий в комбинации с низкой дозой эстриола была продемонстрирована в клинических исследованиях для лечения БВ, неспецифических и атро-фических вагинитов. В открытом неконтролируемом ис-следовании С. Lauritzen и соавт. установили, что восстано-вительная терапия препаратом Гинофлор приводит к зна-чительному и достоверному улучшению как чистоты влага-лища, так и уровня пролиферации вагинального эпителия.

Выводы

Настоящее рандомизированное плацебо-контролируе-мое двойное слепое исследование было первым ис-следованием, достаточным для статистического анализа восстановительной эффективности препаратов лакто-бактерий. Мы доказали, что терапия препаратом Гинофлор, содержащим *L. acidophilus* и низкую дозу эстриола, позволяет восстановить вагинальную эко-систему (микрофлору и эпителий) и таким образом оправдана после каждого курса локальной или систем-ной антиинфекционной терапии.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.