

Е.Р. Вайссенбахер, Німеччина; Ж. Дондер, Бельгія; В. Унцайтіг, Й. Спачек, М. Халаска, Чехія; Б. Мартінез де Техада, С. Жербер, Швейцарія

Порівняння деквалінію хлориду у формі вагінальних таблеток (Флуомізин®) і кліндаміцину у формі вагінального крему в лікуванні бактеріального вагінозу

Бактеріальний вагіноз (БВ) – найчастіша (20–40%) причина повторних вагінальних інфекцій у жінок дітородного віку. БВ являє собою синергічний полімікробний синдром, що характеризується виснаженням *Lactobacillus spp.*, особливо видів, які продукують перекис водню, і значним збільшенням кількості коменсальних анаеробних бактерій, таких як *Gardnerella vaginalis* та інші грамнегативні палички. БВ асоціюється з тяжкими наслідками, зокрема підвищеною схильністю до інфекцій, які передаються статевим шляхом, розвитком запальних захворювань малого таза й ускладненнями під час вагітності. Висока частота рецидивів БВ знижує якість життя жінки. Дотепер остаточно не визначено, що є причиною виникнення цього синдрому: зсув наявної вагінальної мікрофлори чи інфекція з інших мікробіомів.

Сучасні міжнародні порадики рекомендують два види терапії першої лінії – пероральний метронідазол або вагінальний кліндаміцин, які забезпечують подібну частоту одужання через 1 міс (60–90%). Проте у 15–30% жінок через 30–90 днів після закінчення лікування розвивається рецидив; через 6–12 міс цей показник зростає до 50–70%. Крім того, у 12–24% жінок після лікування розвивається вульвовагінальний кандидоз (ВВК). Багато дослідників відзначають зростання резистентності до стандартної терапії. Goldstein і співавт. (1993, 2002) встановили ріст резистентності *G. vaginalis* з 20 до 29% у період між 1993 і 2003 рр. Інший важливий і досить поширений при БВ мікроорганізм, *Atopobium vaginae*, гірше відповідає на метронідазол порівняно з кліндаміцином.

Деквалінію хлорид – четвертинна амонієва сполука з широким спектром антимікробної активності, яка включає грамнегативні, грампозитивні бактерії, гриби і найпростіші. Головним механізмом його дії є порушення проникності мікробних клітин із подальшою втратою ферментної активності. Антимікробна активність деквалінію оцінювалась *in vitro*, були встановлені мінімальні інгібуючі концентрації проти значимих вагінальних патогенів. Клінічна ефективність і безпечність деквалінію хлориду у формі вагінальних таблеток (Флуомізин®) або вагінальних овулів були продемонстровані в дослідженнях Petersen і співавт. (2002) та Strecker і співавт. (1993).

Метою цих досліджень було порівняння клінічної ефективності й безпечності застосування вагінальних таблеток, що містять 10 мг деквалінію хлориду (Флуомізин®), і кліндаміцину у формі вагінального крему (2%) у жінок із БВ.

Методи

Рандомізоване сліпе контрольоване дослідження проводилось у 15 клінічних центрах п'яти країн відповідно до критеріїв Гельсінської декларації й було погоджено локальними комітетами з етики. Усі жінки надали письмову інформовану згоду на участь і були включені

в дослідження в період із січня 2007 по липень 2008 р.

Критеріями включення були БВ за всіма 4 критеріями Amsel (характерні сірі однорідні з неприємним запахом виділення; pH >4,5; позитивна проба з КОН для визначення амінів; ключові клітини ≥20% епітеліальних клітин у вологому препараті), використання ефективної контрацепції (крім матеріалів, чутливих до мінеральних олів) і пременопаузальний вік (18–55 років). Критерії виключення: вагітність, лактація, підвищена чутливість до досліджуваних препаратів, маткова або вагінальна кровотеча, гострі інфекції або ульceraції статевого тракту; ВВК; використання протинфекційних або будь-яких інших вагінальних препаратів; вагінальний душ; зловживання новонародження; захворювання, що передаються статевим шляхом; ентерит; виразковий коліт або коліт, індукований антибіотиками, в анамнезі.

Пацієнток обстежували під час скринінгового візиту і згодом – під час двох контрольних відвідувань. Жінок рандомізували для отримання деквалінію хлориду у формі вагінальних таблеток 10 мг (Флуомізин®) протягом 6 днів або кліндаміцину у формі вагінального гелю 2% упродовж 7 днів. Контрольні візити відбувалися через 7 (K1) і 25 днів (K2) після завершення лікування. Під час контрольних візитів лікар оцінював безпечність і переносимість терапії, а лікар-дослідник (який не був поінформований щодо того, який саме препарат застосовує пацієнтка) проводив піхвові дослідження та оцінював ефективність лікування. Первинною кінцевою точкою, що характеризує ефективність, було клінічне одужання під час візиту K1, визначене як відсутність ключових клітин, і негативні результати принаймні за 2 іншими критеріями Amsel. Додатково оцінювали клінічне одужання під час візиту K2, клінічне поліпшення під час візитів K1 і K2 (≥2 негативних критеріїв Amsel), наявність окремих критеріїв Amsel, частоту рецидивів під час візиту K2, частоту клінічного ВВК, наявність *Candida* за даними культурального дослідження і лактобацилярний ступінь. Крім того, визначали загальну вираженість симптомів за шкалою

TSC (сума оцінок від 0 до 3 балів для виділень, свербіжів й печіння) і загальну ефективність лікування. Безпечність терапії оцінювали за частотою небажаних подій, зокрема тяжких і потенційно пов'язаних з досліджуваними препаратами, і загальною переносимістю лікування.

Ефективність лікування оцінювали в популяціях РР (per protocol; жінки, які завершили лікування згідно з протоколом) і ІТТ (intention-to-treat; жінки, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату).

Результати

За вихідними клініко-демографічними характеристиками групи були подібними. Загалом 321 жінку було рандомізовано для отримання деквалінію (n=164) або кліндаміцину (n=157). Середній вік пацієнток (групи деквалінію і кліндаміцину) становив 32 і 31 рік, середня маса тіла – 62,8 і 62,4 кг відповідно. Більшість жінок в обох групах застосовували гормональну контрацепцію.

У популяцію, в якій оцінювалась безпека (SAF), увійшли 316 жінок: 163 з групи деквалінію і 153 з групи кліндаміцину. Одна жінка, рандомізована в групу кліндаміцину, була виключена з популяції ІТТ через відкликання згоди на участь після 1 дня лікування. Аналіз даних показав, що 64 жінки з популяції ІТТ мали значні відхилення від протоколу, отже, їх виключили з популяції РР (n=28 у групі деквалінію, n=36 у групі кліндаміцину; в одній жінки могли бути декілька відхилень). Найчастішим відхиленням від протоколу були: недотримання часового вікна (n=12 в обох групах), дострокове припинення лікування (декваліній: n=5; кліндаміцин: n=9), лікування і його оцінка одним лікарем в одній і тій самій жінки (n=9 і n=7 відповідно) і відхилення критеріїв включення або виключення (n=4 і n=6 відповідно). За значними відхиленнями від протоколу групи терапії не відрізнялись. Отже, в популяцію РР включили 135 жінок з групи деквалінію і 116 пацієнток із групи кліндаміцину. У популяції ІТТ 13 жінок, які отримували декваліній, і 15 пацієнток, яким призначили кліндаміцин, не завершили

дослідження. На підставі щоденників пацієнток було визначено, що схеми лікування дотримувалися 95,1 і 88,9% жінок у групах деквалінію і кліндаміцину відповідно.

У популяції РР частота клінічного одужання (первинна кінцева точка) під час візиту K1 становила 81,5% у групі деквалінію і 78,4% у групі кліндаміцину. 95% довірчий інтервал (ДІ) різниці у клінічному одужанні для деквалінію і кліндаміцину становив від –6,9 до 13,0%, що було у межах попередньо заданої границі принаймні не гіршої ефективності ±15%. Отже, деквалінію хлорид забезпечує не гіршу ефективність порівняно з кліндаміцином.

Під час візиту K2 частота клінічного одужання в популяції РР становила 79,5% у групі деквалінію і 77,6% у групі кліндаміцину (95% ДІ від –8,3 до 12,2%), що також підтверджує принаймні не гіршу ефективність деквалінію порівняно з кліндаміцином. У популяції ІТТ були отримані подібні результати (табл. 1, 2).

За іншими показниками ефективності групи також суттєво не відрізнялися; єдиним винятком була значно більша частота pH <4,5 у групі деквалінію під час візиту K1 (p=0,02). Загальна частота неефективності (відсутність відповіді + рецидиви) була однаковою в обох групах.

У період дослідження у 4 (2,5%) жінок із групи деквалінію і в 11 (7,7%) із групи кліндаміцину було діагностовано симптомний культурально позитивний ВВК (p=0,06). За кількістю жінок у кожній групі із симптомами клінічного ВВК або ростом *Candida* в культуральному дослідженні групи суттєво не відрізнялися. Проте обидва ці показники зростали від візиту K1 до візиту K2 лише в жінок із групи кліндаміцину.

Загальну ефективність лікування високо оцінили дослідники і пацієнтки (табл. 3).

Протягом дослідження тяжкі небажані події не реєструвалися. Загальна частота небажаних подій і кількість жінок принаймні з 1 небажаною подією були трохи нижчими в групі деквалінію, проте різниця була статистично незначимою. Найчастішими небажаними подіями в обох групах були вагінальні виділення і вульвовагінальний свербіж. Під час візитів K1 і K2 переважна більшість дослідників і жінок (>90%) оцінили загальну переносимість лікування як добру або дуже добру, без суттєвих відмінностей між групами.

Продовження на стор. 5.

Е.Р. Вайссенбахер, Німеччина; Ж. Дондер, Бельгія; В. Унцайтіг, Й. Спачек, М. Халаска, Чехія; Б. Мартінез де Техада, С. Жербер, Швейцарія

Порівняння деквалінію хлориду у формі вагінальних таблеток (Флуомізин®) і кліндаміцину у формі вагінального крему в лікуванні бактеріального вагінозу

Продовження. Початок на стор. 3.
Обговорення

Проведене дослідження показало, що лікування БВ 6-денним курсом вагінальних таблеток, що містять 10 мг деквалінію хлориду (Флуомізин®), має таку саму ефективність, як і 7-денний курс вагінального крему кліндаміцину 2%. Частота клінічного одужання через 1 тиждень після завершення лікування (К1), а також через 4 тижні (К2) була подібною в обох групах.

У дослідженні використовували дуже суворі критерії визначення діагнозу БВ для включення: всі 4 критерії Amsel

мали бути позитивними. Отже, жінок з частковим БВ або з діагнозом, вірогідним не на 100%, не включали в дослідження. Крім того, клінічне одужання вважалось таким лише за відсутності ключових клітин і за наявності негативних результатів принаймні для 2 критеріїв Amsel, що збільшує доказовість дослідження.

Ефективність кліндаміцину оцінювали у попередніх клінічних дослідженнях переважно з використанням лише 3 із 4 критеріїв Amsel (рН >4,5, ключові клітини і тест з КОН). В 10 клінічних дослідженнях кліндаміцину взяли участь загалом 600 жінок; частота

Таблиця 1. Частота клінічного одужання						
	Всього, n	Вибули достроково, n	Одужання, n	Частота одужання, %	95% ДІ	Різниця декваліній – кліндаміцин, $p_1 \times p_2$
Перший візит						
PP-популяція						
Декваліній	135	-	110	81,5	-0,07; 0,13	$p_1 (0,02202) \times p_2 (0,00177) = 0,00004$
Кліндаміцин	116	-	91	78,4		
ITT-популяція						
Декваліній	163	5	126	79,7	-0,08; 0,10	$p_1 (0,02127) \times p_2 (0,00172) = 0,00004$
Кліндаміцин	152	11	111	78,7		
Другий візит						
PP-популяція						
Декваліній	135	3	105	79,5	-0,08; 0,12	$p_1 (0,00718) \times p_2 (0,02317) = 0,00017$
Кліндаміцин	116	-	90	77,6		
ITT-популяція						
Декваліній	163	8	116	74,8	0,10; 0,10	
Кліндаміцин	152	9	107	74,8		
Примітка: $p_1 \times p_2$ = добуток значень p під час першого і другого візитів; принаймні не гірша ефективність при $<0,0038$.						

Таблиця 2. Порівняння частоти одужання залежно від кількості критеріїв Amsel (ITT-популяція, n=315)						
	Перший візит			Другий візит		
	Декваліній, % (n=163)	Кліндаміцин, % (n=152)	p	Декваліній, % (n=163)	Кліндаміцин, % (n=152)	p
За всіма 4 критеріями Amsel						
Одужання – немає ключових клітин і ≥2 інших критеріїв негативні	79,7	78,7	0,83	74,8	74,8	1,00
Одужання – усі 4 критерії негативні	52,9	41,8	0,06	56,7	50,4	0,29
Покращення – ≥3 з 4 критеріїв негативні	80,4	79,4	0,84	79,3	80,0	0,89
За 3 критеріями Amsel*						
Одужання – усі 3 критерії негативні	58,2	44,0	0,01	60,0	53,3	0,26
Покращення – ≥2 з 3 критеріїв негативні	84,2	83,7	0,91	80,7	83,8	0,49
* рН >4,5, ключові клітини, проба з КОН.						

Таблиця 3. Загальна ефективність лікування (ITT-популяція, n=315)			
	Декваліній (n=163)	Кліндаміцин (n=152)	p
На думку дослідника: добре або дуже добре			
Перший візит, n (%)	117 (74,1)	106 (74,1)	0,84
Другий візит, n (%)	104 (69,3)	98 (71,5)	0,27
На думку пацієнток: добре або дуже добре			
Перший візит, n (%)	131 (82,9)	110 (76,9)	0,41
Другий візит, n (%)	111 (74,0)	103 (75,2)	0,59

клінічного одужання (відсутність 3 критеріїв) становила 53,4% (37-72%), частота клінічного покращення (не більше 1 позитивного критерію) – 73,4% (65-94%). Якщо це визначення використати для візиту К2, частота клінічного одужання в цьому дослідженні буде становити 60,0% для жінок, що отримували декваліній, і 53,3% для жінок, яким призначали кліндаміцин. Загалом, беручи до уваги різні визначення, показники клінічного одужання в цьому дослідженні є порівнянними з відповідними показниками у попередніх дослідженнях з використанням кліндаміцину і/або метронідазолу.

Відомо, що БВ часто рецидивує незалежно від застосованого антибіотика. Аналіз кількості жінок із відсутністю відповіді на лікування і частоти рецидивів БВ під час візиту К2 не показав суттєвої різниці між групами деквалінію і кліндаміцину. В дослідженні також оцінювали додаткові параметри ефективності, зокрема клінічне покращення, загальна оцінка симптомів, окремі критерії Amsel і лактобацилярний індекс. Деквалінію хлорид продемонстрував послідовно еквівалентну ефективність порівняно з вагінальним кліндаміцином у лікуванні БВ, за винятком вагінального рН. Під час візиту К1 у групі деквалінію порівняно з групою кліндаміцину було значно більше жінок із нормальним вагінальним рН, а під час візиту К2 спостерігалася тенденція до більшої кількості жінок з лактобацилярним індексом І у групі деквалінію. Загалом ці результати свідчать про ліпше відновлення нормальної мікрофлори піхви в разі застосування деквалінію. Відомо, що кліндаміцин може негативно впливати на лактобацили, що подовжує (до 1 міс) і ускладнює повну нормалізацію мікрофлори. Через це деякі автори рекомендують призначати пробіотики після лікування кліндаміцином.

Профіль безпеки двох досліджуваних препаратів був подібний за типами небажаних подій. За частотою небажаних подій і побічних реакцій на препарат групи статистично не відрізнялись.

Метронідазол і кліндаміцин для перорального прийому або вагінального застосування сьогодні є основою лікування БВ. Проте обидва препарати є неефективними приблизно

у 10-40% пацієнток, асоціюються з високою частотою рецидиву, підвищеною вірогідністю БВК після лікування і ризиком розвитку резистентності, особливо у разі повторного застосування. Деквалінію хлорид – протифекційний агент з іншим механізмом дії: він впливає на цитоплазматичну мембрану мікробів і викликає вивільнення компонентів клітинних компонентів. Завдяки цьому універсальному механізму декваліній має більш широкий спектр протимікробної активності, ніж більшість антибіотиків, і проявляє швидку протимікробну дію проти різноманітних патогенів. У цьому дослідженні було продемонстровано, що деквалінію хлорид є так само ефективним, як і рекомендовані схеми лікування, і може забезпечувати більш швидке відновлення нормальної мікрофлори піхви.

Флуомізин®

Перевагами вагінальних таблеток Флуомізин®, що містять 10 мг деквалінію хлориду, є широкий антимікробний спектр, низька ймовірність резистентності, висока концентрація діючої речовини у вогнищі інфекції, практична відсутність системної дії, а також можливість безпечного застосування під час вагітності. Разом усі ці переваги є дуже важливими для лікування жінок із БВ, зокрема, як безпечна терапевтична альтернатива під час вагітності.

Таким чином, на підставі проведеного дослідження можна дійти висновку, що лікування вагінальними таблетками, що містять 10 мг деквалінію хлориду (Флуомізин®), забезпечує таку саму частоту одужання, як і один зі стандартних препаратів при БВ, добре переноситься і не має жодних застережень стосовно системної безпеки. Отже, деквалінію хлорид є ефективним лікуванням БВ, як і 2% вагінальний крем кліндаміцину.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується у скороченні.

Weissenbacher E.R. et al. A Comparison of Dequalinium Chloride Vaginal Tablets (Fluomizin®) 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.

Переклав з англ. Олексій Терещенко

