

Сучасні аспекти оптимальної терапії бактеріального вагінозу

Бактеріальний вагіноз (БВ) є однією з найпоширеніших гінекологічних інфекцій, яка характеризується дисбалансом нормальної вагінальної мікрофлори. Дисбіоз сприяє росту патогенів, зокрема *Gardnerella vaginalis*, і формуванню біоплівки, які слугують захисною матрицею для цих бактерій, зумовлюючи резистентність до антибіотиків. З огляду на це вибір агентів, здатних руйнувати біоплівку, є сучасною стратегією терапії БВ. У рамках семінару «Клінічні керівництва для акушера-гінеколога», який відбувся 18 травня, керівник навчально-тренінгового центру практичної підготовки лікарів (цикл «Акушерство і гінекологія»), професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук **Дмитро Геннадійович Коньков доповів про місце антисептиків, зокрема деквалінію хлориду, у терапії БВ.**

Ключові слова: вагінальна флора, бактеріальний вагіноз, вагітність, біоплівки, антисептики, деквалінію хлорид.



Д.Г. Коньков

У сучасному світі стресовий фактор впливає не лише на збільшення частоти онкологічних і хронічних захворювань, а й також на систему біоценозів організму, у тому числі на біоценоз вагінальної флори. Так, однією із головних гінекологічних проблем, яка може бути пов'язана зі стресовим чинником, є БВ.

Вагінальну флору вперше описав німецький акушер-гінеколог Альберт Зігмунд Густав Додерлейн, котрий при її вивченні відкрив у 1887 році піхвову паличку, яку на той момент назвали на його честь – паличкою Додерлейна. Пізніше, у 1901 році, нідерландський мікробіолог та ботанік Мартінус Віллем Беєрінк дав їй назву *Lactobacillus*. Сьогодні відомо, що вагінальна флора представлена переважно лактобактеріями, на частку яких у піхвовій популяції припадає 70-90%. У вагінальному мікробіомі превають такі штами лактобактерій, як *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus gasseri* тощо, які забезпечують кисле середовище піхви (низький рівень рН) й утримують патогенні мікроорганізми під контролем. Нормальний вагінальний біоценоз забезпечує здорову фізіологію слизової оболонки піхви, запобігаючи розвитку інфекцій та запальних процесів. Розподіл лактобактерій залежить від етнічної приналежності: залежно від цього нормальне значення рН піхви коливається в межах від 3,8 до 5,2.

Механізм розвитку БВ полягає в порушенні захисних механізмів ендогенної флори піхви. Загальновідомо, що бактеріальна флора чинить захисну дію, забезпечуючи блокування рецепторів адгезії сторонніх патогенів, конкуренцію з екзогенною інфекцією за харчові субстанції, стимуляцію рухливості епітелію слизового шару піхви і процесу його оновлення на поверхні клітини, індукцію імунної відповіді стосовно патогенних мікроорганізмів та продукцію стимуляторів імунотенезу, активаторів фагоцитарної і ферментативної активності. Окрім того, вагінальна флора має здатність продукувати різноманітні постбіотичні метаболіти, які сприяють забезпеченню рівноваги у вагінальному середовищі, зниженню ризику розвитку інфекцій та збереженню захисної функції піхви, а також можуть впливати на запалення та сприйнятливості організму до захворювань. Сучасні дані свідчать, що найбільш частою причиною розвитку БВ є саме зміни вагінальної мікрофлори. Збудники БВ представлені не лише *G. vaginalis*, а й іншими бактеріями, зокрема *Mobiluncus curtisii*, *Atopobium vaginae* та ін. Фактори ризику розвитку БВ включають сексуальну активність, зокрема незахищені статеві акти, велика кількість статевих партнерів, а також користування сексуальними іграшками.

Раннє та точне діагностування БВ має важливе значення для його належного менеджменту та запобігання розвитку ускладнень. Сьогодні в арсеналі клініцистів є чимало різних методів діагностики БВ. Одними з найбільш простих методів є клінічні критерії Amsel, критерії Nugent та тест-смужки для оцінки рН вагінального середовища. Найбільш точним методом діагностики вважають тест на визначення рівня сіалідази.

Важливо зазначити, що одну з ключових ролей у розвитку та перебігу БВ відіграють планктонні форми та біоплівки патогенів. Так, утворення біоплівок є ключовою причиною хронізації інфекції та резистентності бактерій до терапевтичних агентів. Близько 90% бактерій виживають за рахунок сформованих біоплівок, оскільки останні забезпечують їм захисний бар'єр і слугують резервуарами для хронічної інфекції. Окрім того, біоплівка також сприяє розвитку антибіотикорезистентності шляхом передачі генів резистентності між бактеріями в межах спільноти.

Оскільки патогенез БВ є досить складним, існує кілька запропонованих схем лікування цього захворювання. Ключове місце відводиться застосуванню таких антибактеріальних препаратів, як метронідазол та кліндаміцин; у якості альтернативної терапії можна також використовувати тинідазол. Проте важливо зауважити, що незважаючи на призначену терапію рівень рецидивів БВ залишається високим. Це може бути пов'язано з неоптимальною терапією, зокрема відсутністю чітких рекомендацій щодо ведення пацієнток із БВ. Наприклад, Центри з контролю та профілактики захворювань у США (CDC) не рекомендують лікування партнерів жінок із БВ, оскільки немає чітких доказів на користь даної рекомендації, тоді як результати деяких рандомізованих досліджень свідчать про протилежний ефект і наголошують на важливості терапії статевих партнерів. Багато експертів вважають, що БВ передається статевим шляхом, зокрема у жінок, які мають статеві контакти з жінками. Тому питання лікування партнерів залишається відкритим. Для профілактики передачі цього захворювання чоловікам рекомендовано використання презервативів або обрізання. Ці заходи допомагають попередити передачу БВ.

Одним з антибактеріальних засобів, який широко використовується для лікування БВ, є метронідазол. Препарат має широкий спектр дії проти анаеробних бактерій та забезпечує одужання до 80% пацієнток протягом місяця. Однак клінічні дані свідчать, що у 46-60% жінок через 3 міс відбувається рецидив захворювання, що пов'язано з резистентністю бактерій до метронідазолу. Деякі дослідники повідомляють, що певні види збудників БВ, зокрема *A. vaginae*, мають меншу чутливість до метронідазолу порівняно із *G. vaginalis* та іншими бактеріями, які також можуть мати гени резистентності. Окрім того, нещодавно були виявлені нові механізми неефективності метронідазолу: зокрема, вчені з'ясували, що *Lactobacillus iners* має здатність зв'язувати метронідазол *in vitro*, що призводить до зниження ефективності препарату проти збудників БВ. В інших дослідженнях, де оцінювалася ефективність інших протимікробних агентів, зокрема тинідазолу та нідазолу, було продемонстровано, що ці препарати мають зіставну з метронідазолом ефективність, більш тривалий період виведення та аналогічну резистентність. Отже, актуальною є потреба у розробці нових класів препаратів або комбінацій протимікробних агентів для боротьби з потенційними збудниками БВ.

Відповідно до вимог Міжнародної експертної ради CDC, основний принцип емпіричного лікування БВ полягає у використанні антибактеріальних препаратів широкого спектра дії, які мають мінімальний системний вплив на організм і не шкодять нормальної вагінальній флорі. Необхідно розробляти нові стратегії лікування, які були б ефективними не лише проти планктонних форм, а й стосовно біоплівок. Єдина група препаратів, які здатні ефективно руйнувати біоплівки, – це антисептики, зокрема їх представники хлоргексидин, мірамистин та новий представник цього класу – деквалінію хлорид, відомий на фармацевтичному ринку України під торговою назвою Феміклін (АТ «Київський вітамінний завод»).

Основні фактори, що визначають переваги локальної терапії антисептиками при БВ:

- відсутність системної дії;
- мінімальний ризик побічних реакцій;
- простота і зручність застосування;
- відсутність протипоказань (крім індивідуальної непереносимості препарату);
- можливість призначення хворим із екстрагенітальною патологією (особливо при локалізованих формах

інфекційного процесу: гострі вульвіти, вагініти, цервіцити або загострення хронічних процесів піхви та шийки матки);

- швидке проникнення у вогнище інфекції та дія.

Феміклін зарекомендував себе як ефективний засіб для лікування БВ. Перевагами препарату є те, що він не асоціюється з розвитком резистентності вагінальної флори, не чинить подразнюючого або пошкоджуючого впливу на оточуючі тканини, не пригнічує репаративні процеси й не акумулюється в небезпечній концентрації. Феміклін володіє антимікробною дією широкого спектра: виявляє активність проти як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, грибів і найпростіших одноклітинних організмів, а також має здатність руйнувати біоплівки.

Результати великомасштабного рандомізованого сліпого контрольованого порівняльного дослідження E.R. Weissenbacher et al. (2012) продемонстрували ефективність 6-денного курсу лікування вагінальними таблетками, що містять 10 мг деквалінію хлориду, порівняно з ефективністю 7-денного курсу застосування вагінального крему 2% кліндаміцину. Результати клінічного дослідження G.L.d.S. Santiago et al. (2012), яке проводилося на базі лабораторії бактеріальних досліджень факультету медицини і охорони здоров'я Університету Генту (Бельгія), продемонстрували, що деквалінію хлорид проявляє бактериостатичну й бактерицидну дію проти *A. vaginae* в концентраціях, аналогічних кліндаміцину.

Нещодавно були презентовані результати дослідження C. Gaspar et al. (2021) щодо ефективності деквалінію хлориду у руйнуванні біоплівок *Gardnerella spp.*, які, як відомо, сприяють розвитку БВ. Відповідно до отриманих даних, деквалінію хлорид виявляє високу активність щодо біоплівок *Gardnerella spp.* Антисептик здатний значно зменшувати біомасу біоплівки і руйнувати її структуру. Також встановлено, що деквалінію хлорид виявляє антибактеріальну активність проти планктонних форм *Gardnerella spp.*

Наразі розпочате багаточислове рандомізоване відкрите паралельне групове дослідження DEVA, метою якого є оцінка ефективності деквалінію хлориду як альтернативи антибактеріальним препаратам при лікуванні БВ. Дослідження триває, проте очікується, що його результати можуть стати важливим внеском у розуміння ефективності деквалінію хлориду порівняно зі звичайними антибактеріальними засобами в терапії БВ.

Вітчизняний препарат деквалінію хлориду Феміклін представлений у вигляді вагінальних таблеток для місцевого застосування. Важливою його перевагою є можливість використання вагітними. Так, Феміклін схвалений до застосування на всіх термінах вагітності та в період грудного вигодовування. Дана рекомендація базується на результатах клінічного дослідження, відповідно до яких застосування деквалінію хлориду вагітними не супроводжувалося жодним небажаним впливом.

Отже, з огляду на дані сучасних досліджень та клінічної практики, деквалінію хлорид (Феміклін) може використовуватися як один із компонентів комбінованої терапії БВ. Феміклін ефективний відносно різних збудників БВ, що вказує на можливість його широкого застосування у клінічній практиці. Важливою перевагою препарату є відсутність протипоказань для вагітних та жінок, що годують грудьми. Це дозволяє ефективно лікувати БВ без шкоди для здоров'я вагітної, плода й новонародженої дитини.

Підготувала **Анна Сочнева**

Для жіночої чистоти



- Деквалінію хлорид включений до альтернативної схеми лікування бактеріального вагінозу - 6 днів по 10 мг (IUSTI 2018)¹
- Широкий спектр бактерицидної та фунгіцидної дії²
- Рівень доказовості ефекту терапії - A (I)³
- Можна порівняти за ефективністю з кліндамицином³
- Короткий курс лікування - всього 6 днів²
- Зручний режим дозування - 1 вагінальна таблетка на ніч²
- Дозволений на всіх термінах вагітності і при годуванні груддю²
- Якість від КВЗ – іспанська субстанція, стандарт GMP

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу «Феміклін»: Склад: 1 таблетка вагінальна містить 10 мг деквалінію хлориду; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; магнію стеарат. Показання. Вагінальні інфекції бактеріального та грибового походження (наприклад бактеріальний вагіноз та кандидоз). Трихомоніаз. Санація перед гінекологічними втручаннями та пологами. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Виразки епітелію піхви і шийки матки. Дитячий вік. Особливості застосування. Феміклін містить допоміжні речовини, що повністю не розчиняються. Залишки таблетки іноді можна знайти на спідній білизні. На ефективність препарату це не впливає. Іноколи у випадках, коли спостерігається сухість піхви, існує можливість того, що вагінальна таблетка не розчиняється і виділяється з піхви цілою. Як наслідок таке лікування не є ефективним. Для запобігання цьому, перед тим як вводити таблетку у суху піхву, можна зволожити таблетку невеликою кількістю води. Пацієнткам слід використовувати гігієнічні прокладки або щоденні прокладки. Препарат не змінює кольору білизни. Пацієнткам слід рекомендувати щоденно міняти спідню білизну та прати її при температурі не менше 80 °C. Застосування у період вагітності або годування груддю. Феміклін можна застосувати у період вагітності або годування груддю. Проте, як і щодо лікарських засобів у цілому, слід дотримуватися обережності при призначенні Фемікліну вагітним у I триместрі вагітності. Дані, отримані при застосуванні деквалінію хлориду вагітним, у т. ч. дані постмаркетингових досліджень, вказують на відсутність жодних неба-жаних впливів деквалінію хлориду на вагітність або здоров'я плода/новонародженого. Немає даних щодо проникнення деквалінію хлориду у грудне молоко. З огляду на низьку вагінальну абсорбцію деквалінію хлориду та той факт, що лікування триває лише 6 днів, побічний вплив на плід або новонародженого є малоймовірними. Спосіб застосування та дози. Рекомендується застосовувати 1 вагінальну таблетку щодня протягом 6 днів. Вагінальну таблетку вводити глибоко у піхву ввечері перед тим, як лягти спати. Краще це зробити лежачи на спині, ледь зігнувши ноги. Під час менструації лікування слід припинити і продовжити після її припинення. Необхідно продовжувати лікування, навіть якщо вже немає відчуття дискомфорту (свербіж, виділення, запах). Лікування, що триває менше 6 днів, може призвести до рецидиву. Курс лікування – 6 днів. Діти. Оскільки дані щодо безпеки та ефективності застосування деквалінію хлориду дітям (віком до 18 років) обмежені, не рекомендується призначати препарат пацієнтам даної вікової категорії.

Упаковка. По 6 таблеток у блистері; по 1 блистеру в паці. Категорія відпуску. Без рецепта.

1. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge, Jackie Sherrard, Janet Wilson, Gilbert Donders, Werner Mendling and Jorgen S Jensen.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Феміклін.

3. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review (Werner Mendling, Ernst Rainer Weissenbacher, Stefan Gerber, Valdas Prasauskas, Philipp Grob) Arch Gynecol Obstet (2016) 293:469–484.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».
Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38. Web-сайт: www.vitamin.com.ua.
РП МОЗ України №UA/17193/01/01 від 24.01.2019.