

Рациональный выбор вагинального препарата: роль лекарственной формы

А.С. Духанин, О.Е. Семиошина

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье предложены и обоснованы критерии рационального выбора лекарственной формы вагинального препарата. Представлены сравнительные фармацевтические и фармакологические свойства лекарственных форм в виде вагинальной таблетки и вагинального суппозитория. Обсуждены характеристики лекарственных форм, действующих основ суппозиториев и влияние этих характеристик на выбор лекарственной формы вагинального препарата. Рациональный выбор вагинального препарата с позиции лекарственной формы включает: соответствие свойств лекарственной формы задач терапии (трансвагинальная доставка лекарственного вещества в кровоток или местная терапия); обеспечение лекарственной формой быстрого и полного высвобождения активных компонентов; оптимальное сочетание кратности и курсовой длительности лечения входящих в фиксированную комбинацию активных веществ; соответствие лекарственной формы требованиям высокой приверженности терапии.

Представлен клинический пример, демонстрирующий необходимость качественной противовоспалительной терапии перед проведением кольпоскопического метода обследования. Обозначены основные области применения топических вагинальных комбинированных препаратов широкого спектра действия. Определены критерии выбора для данной группы препаратов.

Ключевые слова: суппозитории, вагинальные таблетки, приверженность терапии, активные и вспомогательные вещества, комбинированные топические средства, вагинальные инфекции.

Для цитирования: Духанин А.С., Семиошина О.Е. Рациональный выбор вагинального препарата: роль лекарственной формы. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(4):314–320.

Rational choice of vaginal drug formulation

A.S. Dukhanin, O.E. Semioshina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This article addresses and supports the criteria for adequate choice of vaginal drug formulation. Comparative pharmaceutical and pharmacological properties of vaginal tablets and vaginal suppositories are reviewed. The effects of the shape and suppository base on vaginal drug formulation choice are discussed. Rational choice of vaginal medications in terms of drug formulation includes: correspondence of drug formulation to treatment goals (transvaginal drug delivery to the blood flow or topical treatment); coordination of pharmaceutical properties of drug formulation base with rapid and complete release of active components; effective combination of antimicrobial agents considering dosing frequency and course duration of the treatment with individual active components of fixed-dose combination; correspondence of drug formulation to the requirements of good adherence to treatment.

Case history illustrates that adequate anti-inflammatory therapy before the colposcopy is required. Major indications to broad-spectrum topical combined vaginal medications are addressed. Choice criteria for these medications are specified.

Keywords: suppositories, vaginal tablets, adherence to treatment, active ingredients and excipients, complex topical medications, vaginal infections.

For citation: Dukhanin A.S., Semioshina O.E. Rational choice of vaginal drug formulation. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(4):314–320.

ВВЕДЕНИЕ

Для вагинальных препаратов характерно большое разнообразие лекарственных форм: кремы, гели, суппозитории, таблетки и желатиновые капсулы для интравагинального введения. Безопасность и эффективность фармакотерапии зависят от активного действующего вещества, лекарственной формы и основы препарата для интравагинального введения, а также показателей приверженности медикаментозной терапии.

Основа или фармацевтическая композиция вспомогательных веществ (эксципиентов) вагинального препарата выполняет две главные функции: с одной стороны, отвечает за химическое равновесие и физическую стабильность препарата

при его хранении, с другой — задает начальную фармакокинетику при использовании препарата, определяя время, место и концентрацию активных веществ в месте действия.

При разработке лекарственной формы вагинального препарата учитывают следующие факторы:

- 1) анатомические и физиологические особенности пути введения;
- 2) фармакологические (топическое или системное воздействие);
- 3) фармацевтические (химическая природа активного компонента и основы препарата; монопрепарат или комбинированное средство).

ОСОБЕННОСТИ ВАГИНАЛЬНОГО ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Вагинальный путь введения обладает рядом преимуществ: отсутствие эффекта первого прохода через печень, относительно большая площадь всасывания (80–110 см²), богатая васкуляризация и относительно низкая ферментативная активность вагинального отделяемого [1]. В то же время следует учитывать изменчивый характер таких факторов, как объем выделений, величина pH вагинального содержимого, бактериальный спектр и количество микроорганизмов микробиоты влагалища [2, 3]. Перечисленные факторы напрямую влияют на распределение и фиксацию вагинального средства, а также на высвобождение и всасывание лекарственных веществ (ЛВ). Возрастные и циклические изменения гормонального статуса сопряжены с вариабельностью объема вагинального отделяемого, pH, активности ферментов (преимущественно эндопептидаз и аминопептидаз), а также толщины и проницаемости вагинального эпителия. Сдвиг pH, который наблюдается при вагинальной инфекции, влияет на высвобождение и растворимость активных веществ [4, 5].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В зависимости от целей фармакотерапии вагинальный путь введения может быть использован:

- ♦ как один из способов доставки ЛВ в системный кровоток — трансвагинальная доставка ЛВ в кровоток, *резорбтивное действие*;
- ♦ как способ доставки терапевтических агентов для оказания *местного действия*, чаще всего используется в отношении антимикробных соединений.

В зависимости от целей фармакотерапии к лекарственным формам предъявляются различные требования. В случае вагинального пути *доставки ЛВ в кровоток* в задачи фармакотерапии входят обеспечение пролонгированного высвобождения, высокой степени абсорбции, поддержание плазменных концентраций на стационарном уровне [6]. Создание лекарственной формы преследует задачи: повышение системной биодоступности, улучшение доставки активных веществ (проникновение через клеточные и тканевые барьеры), обеспечение непрерывного и длительного пребывания лекарственной формы в месте применения. В качестве первоочередного рассматривается решение вопроса об увеличении мукоадгезивных свойств вагинального препарата [7].

Если необходимо осуществить системное действие лекарственного средства, то важно учесть влияние на абсорбцию ЛВ таких факторов, как толщина слизистой, диапазон значений вагинального pH. Как количество, так и состав вагинального содержимого влияют на растворение и биодоступность лекарственного средства [8]. В то время как обильные выделения способствуют эффекту вымывания, вытекания, секреторные муцины цервикальной слизи (MUCAC, MUC6) способны повысить мукоадгезию [9].

При *топической терапии* на первый план выходят задачи минимизации абсорбции активных веществ. В инструкции по медицинскому применению такого вагинального препарата в разделе «Фармакокинетика» имеется указание на то, что «при интравагинальном применении системная абсорбция активных компонентов незначительна», т. е. системная биодоступность близка к нулю. Встречается другой вариант описания фармакокинетики вагинального пре-

парата для местной терапии: «практически не всасывается с поверхности слизистой влагалища».

Действительно, во всасывании нет необходимости, т. к. мишени действия вагинальных форм антимикробных препаратов обычно находятся на поверхности слизистой оболочки — это патогены бактериальной и/или грибковой природы. Задача заключается в быстром высвобождении активного вещества (антибиотика, антимикотика), создании высокой местной концентрации антимикробного препарата, способной в ряде случаев преодолеть механизмы антибиотикорезистентности.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Кремы, таблетки, гели, суппозитории, мази обычно используются в качестве вагинальных систем доставки ЛВ. Все лекарственные формы содержат 2 группы веществ: 1) фармакологически активные субстанции, отвечающие за фармакодинамику; 2) вспомогательные вещества (эксципиенты), влияющие на распределение, высвобождение и растворение ЛВ.

Фармацевтическая характеристика основана на представлении о физико-химических свойствах активных и вспомогательных компонентов, это: растворимость (гидрофильные или, напротив, липофильные свойства), ионизация, молекулярная масса, поверхностный заряд и химическая природа молекул [10]. Закономерности поведения лекарственной формы при применении (скорость и степень высвобождения действующего вещества), биодоступность и продолжительность эффекта напрямую отражают способность ЛВ проникать как через апикальную, так и через базолатеральную мембрану эпителиоцитов влагалища.

Рациональный выбор лекарственной формы вагинального препарата должен быть обоснован целями фармакотерапии (местное действие или доставка в кровоток), химической природой активного вещества, а также предполагать приверженность терапии [11]. Увеличению приверженности терапии способствуют:

- ♦ назначение комбинированных препаратов;
- ♦ удобство применения лекарственной формы, которую можно определить как *set it and forget it* (установить и забыть) [12].

Применение комбинированной топической терапии для лечения вагинальных инфекций основано на ее доказанных преимуществах. Так, одновременное применение антибактериальной и противогрибковой терапии позволяет снизить частоту рецидивов по сравнению с монотерапией [13]. Согласно современным клиническим рекомендациям к препаратам выбора в качестве антибактериального компонента при лечении бактериального вагиноза относятся метронидазол и тинидазол — антимикробные средства из группы имидазолов [14].

Какой антимикотик отобрать в состав комбинированного препарата, содержащего метронидазол или тинидазол? Приведем примеры обоснования рационального выбора.

По механизму действия *топические* антимикотики делятся на 2 группы:

- ♦ полиеновые антимикотики (натамицин, нистатин);
- ♦ азолы (клотримазол, миконазол, эконазол, сертаконазол, тиокконазол).

Азолы хорошо совместимы с другими активными фармацевтическими субстанциями, исключение составляет сертаконазол, который имеет в своей структуре ре-

акционную бензотиофеновую группировку. Рациональными следует признать комбинации метронидазол + миконазол, тинидазол + тиоконазол, т. к. именно при этих сочетаниях соблюдается рекомендованная продолжительность терапии.

Для топического метронидазола оптимальным признан лечебный курс длительностью не менее 7 дней, в то время как прием комбинации тинидазол + тиоконазол может не превышать 3 сут. Этим обусловлена возможность альтернативной схемы применения по 1 вагинальному суппозиторию (2 р./сут) — комбинации тиоконазол 100 мг + тинидазол 150 мг в течение 3 дней. Для сравнения: 7-дневная схема включает 2 режима дозирования: 2 р./сут по 1 суппозиторию 500 мг метронидазола + 100 мг миконазола или 1 р./сут 750 мг метронидазола + 200 мг миконазола.

Добавление в состав вагинального топического препарата местного анестетика лидокаина способствует снятию боли, зуда и отежности в первые минуты после введения у всех больных, что повышает комплаентность [15]. Это согласуется с выводами международных наблюдений, показавших выраженную динамику купирования симптомов вагинальных инфекций на фоне терапии комбинированными препаратами, содержащими лидокаин. Следует отметить, что на сегодняшний день есть только одна зарегистрированная в РФ комбинация антибактериального, антипротозойного и противогрибкового действия с анестетиком для лечения вагинальных инфекций.

СРАВНЕНИЕ СВОЙСТВ ВАГИНАЛЬНЫХ ТАБЛЕТОК И СУППОЗИТОРИЕВ

Для того чтобы лекарство было активным, оно должно перейти в свободную, растворенную форму. Различия в механизмах диспергирования и растворения двух лекарственных форм — вагинальных таблеток и суппозиториях схематично представлены на рисунке 1.

Обычные вагинальные таблетки представляют собой твердую лекарственную форму. Растворению и полному высвобождению активных веществ из гидрофильной матрицы предшествует этап дезинтеграции, дефрагментации (см. рис. 1А), в его основе — взаимодействие вспомогательного вещества, дезинтегратора, с водой [16]. Объем вагинального содержимого для этой цели недостаточен [17], поэтому при применении вагинальной таблетки необходимо сначала обильно ее смочить.

В основе высвобождения активных ингредиентов из вагинального суппозитория лежит другое свойство: плавление при температуре тела (см. рис. 1В). Другими словами, вагинальные суппозитории (на липофильной/дифильной основе) расплавляются под действием температуры тела, за счет чего достигаются биоадгезия и последующее растворение действующего вещества. Основные отличия двух лекарственных форм суммированы в таблице 1.

Обычные вагинальные таблетки содержат несколько типов вспомогательных компонентов, обладающих свойствами наполнителя, дезинтегратора (разрыхлителя), глианта, лубриканта. Напротив, список компонентов основы суппозитория очень короткий, он обычно включает 1–2 позиции (витепсол, масло какао, суппоцир), которые не влияют на значение pH.

Поскольку таблетки имеют гидрофильную матрицу, ЛВ с выраженными гидрофобными свойствами не соответствуют критериям включения в состав вагинальных таблеток [18]. Именно с этим связано использование таких водо-

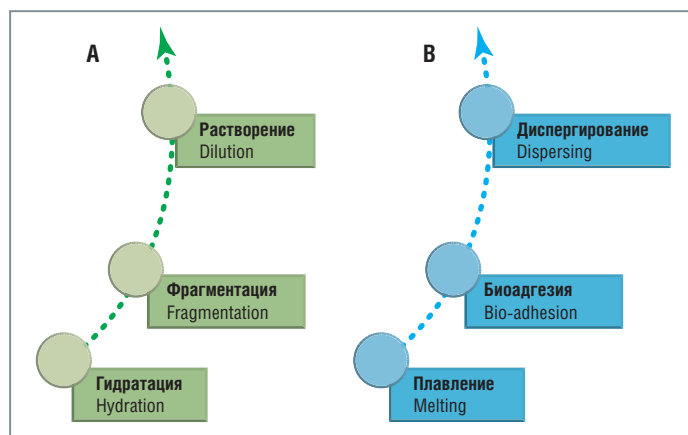


Рис. 1. Последовательность событий, приводящих к высвобождению активных веществ из вагинальной таблетки (А) и вагинального суппозитория на липофильной/дифильной основе (В)

Fig. 1. Events leading to the release of active ingredients from vaginal tablet (A) and vaginal suppository with lipophilic/diphilic base (B)

растворимых аналогов ЛВ в составе вагинальных таблеток, как неомицина сульфат, преднизолона натрия метасульфобензоат.

ВАГИНАЛЬНЫЕ КРЕМ/ГЕЛЬ, КАПСУЛЫ

Для лекарственной формы «вагинальный крем/гель» характерно большое число вспомогательных компонентов: сорбитана моностеарат, полисорбат 60, пропиленгликоль, стеариновая кислота, цетостеариловый спирт, цетилпальмитат, минеральное масло, консервант бензиловый спирт. Чтобы гель сформировался, может потребоваться добавление нейтрализатора — щелочи КОН. Обычно pH геля >5,5. Для повышения растворимости применяют неактивные предшественники: антибиотик клиндамицин входит в состав геля в виде клиндамицина фосфата.

При создании комбинированных препаратов возникает необходимость сочетания в одной лекарственной форме водорастворимых и жирорастворимых веществ с точной дозировкой каждого из них. В этом случае может быть использована лекарственная форма в виде *мягкой желатиновой капсулы*, содержимое которой включает жидкую масляную фазу. Капсула обеспечивает защиту действующих веществ от внешних факторов, высокую всасываемость жирорастворимых ЛВ. К недостаткам такой лекарственной формы можно отнести отсутствие выраженных биоадгезивных свойств, наличие дополнительных компонентов, вытекание содержимого капсулы, что создает неудобства при применении.

ВАГИНАЛЬНЫЕ СУППОЗИТОРИИ

Представлению о лекарственной форме с высокими показателями приверженности терапии соответствуют вагинальные суппозитории. Термины «вагинальные суппозитории» и «пессарии» в англоязычной литературе взаимозаменяемы. Латинский термин «пессарий» происходит от греческого слова «песо», что означает «овальный камень» [19].

Особенностью данной лекарственной формы является сочетание нескольких свойств: достаточная твердость при комнатной температуре и в момент введения для преодоления упругости тканей; способность переходить от твердого состояния к жидкому, минуя «мазевидную» стадию размяг-

Таблица 1. Фармацевтические и фармакологические особенности лекарственных форм в виде вагинальной таблетки и вагинального суппозитория**Table 1.** Pharmaceutical and pharmacological properties of various drug formulations (vaginal tablet and vaginal suppository)

Свойства Properties	Вагинальные таблетки Vaginal tablets	Вагинальные суппозитории Vaginal suppositories
Необходимость размачивания перед введением Soaking before administration	Да Yes	Нет No
Органолептическая структура Organoleptic structure	Порошково-водянистая Powdery aqueous	Порошково-масляная Powdery oily
Степень адгезии к слизистой Adhesion to mucosa	++	++++
Биоадгезивный эффект Bio-adhesive effect	Отсутствует No	Выражен Significant
Состав вспомогательных компонентов Excipients	Широкий спектр (крахмал, кремния диоксид, магния стеарат, карбоксиметилкрахмал, лактозы моногидрат) Many (starch, silicon dioxide, magnesium stearate, carboxymethyl starch, lactose monohydrate)	1–2 компонента 1 or 2 components
Возможность применения при атрофическом вагините Use in atrophic vaginitis	Нет: усиливает сухость слизистой No (increases dryness)	Да: восстанавливает эластичность тканей за счет снижения сухости Yes (improves tissue elasticity due to the reduced dryness symptoms)
Перцептивные свойства Perception	Возможны дискомфорт, жжение при введении Potential discomfort, burning when administered	Комфортное введение Comfort administration
Условия хранения Storage conditions	Менее жесткие, хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С Keep away from direct sunlight, store at less than 25°C	Более жесткие, хранить при 15–25 °С, возможно указание «не хранить в холодильнике» Store at 15–25°C, possibly “do not store in the fridge”

чения; достаточная вязкость при плавлении или растворении суппозитория при температуре тела с целью замедления седиментации и равномерного распределения ЛВ по слизистой оболочке влагалища.

Форма и основа суппозитория обуславливают выбор и предпочтение препарата [20, 21]. Основы, используемые при производстве суппозитория, подразделяются на липофильные, гидрофильные и дифильные [22]. Суппозитории, содержащие антисептики (хлоргексидин, повидон-йод), как правило, имеют гидрофильную полиэтиленоксидную основу, их трансформация описывается словом «растворение». В отличие от гидрофильных, липофильные основы плавятся при температуре тела, что способствует выделению из них активных ингредиентов. Выбор типа основы суппозитория зависит от активных веществ, входящих в состав препарата. Для соединений с высокой растворимостью, как правило, больше подходит липофильная основа. Для соединений с низкой растворимостью больше подходят суппозитории на гидрофильной основе.

Дифильные основы представляют собой искусственные композиции, обладающие липофильными и гидрофильными свойствами, содержащие в своем составе поверхностно-активные вещества. К дифильным основам относятся витепсол, лазупол, другие основы, разрешенные к медицинскому применению. Дифильные основы идеально подходят для создания комбинированных вагинальных препаратов, т. к. позволяют адаптировать свойства основы под потребности разных по химической природе активных соединений, например: метронидазол + миконазол + лидокаин. Соотношение гидрофильных и липофильных наполнителей в составе основы суппозитория определяет такие

важные свойства, как твердость и скорость плавления. Помимо этого, такие свойства суппозитория, как твердость, эластичность, мягкость, обуславливают готовность использовать их, т. е. влияют на приверженность терапии [23, 24].

СРАВНЕНИЕ СВОЙСТВ ОСНОВЫ СУППОЗИТОРИЕВ

Основа витепсол представлена 4 классами (H, W, S и E), которые отличаются температурой плавления, содержанием гидроксильных групп. Присутствие в витепсоло класса S этоксилов повышает поверхностно-активные свойства основы, придавая суппозиториям, выполненным на этой основе, максимальные биоадгезивные параметры. Витепсол S55 оптимален в качестве дифильной основы суппозитория, содержащих метронидазол + миконазол и тиоконазол + тинидазол.

Суппоцир АМ — полусинтетический глицерид насыщенных C8–C18 жирных кислот, используется в качестве основы при производстве ряда дженерических форм.

Витепсол и суппоцир отличаются температурой плавления, содержанием гидроксильных групп (hydroxyl values, HV). Для Суппоцира АМ температура плавления составляет 35–36,5 °С, HV 5–6; для витепсоло S55 — 33,5–35,5 °С и HV 50–65 соответственно. Это может свидетельствовать о более выраженных биоадгезивных свойствах витепсоло, его способности быстрее плавиться с высвобождением активных веществ [25].

Условия хранения референтного и воспроизведенного препаратов также существенно отличаются, что подчеркивает различия в основах суппозитория. Для референтных препаратов, содержащих метронидазол + миконазол и тиоконазол + тинидазол, в инструкции есть указание: «Хранить

в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С», т. е. температурный режим 2–25 °С. Лекарственную форму на основе Суппоцира АМ инструкция рекомендует хранить «в сухом, защищенном от света месте, при температуре 15–25 °С; не допускается хранение в холодильнике». Отличия в условиях хранения зависят от особенностей фармакокинетики и должны строго соблюдаться во избежание нарушения стабильности химического состава лекарственного препарата [26].

Итак, сформулируем принципы рационального выбора вагинального препарата с позиции лекарственной формы:

- ♦ соответствие свойств лекарственной формы задач терапии (трансвагинальная доставка ЛВ в кровоток или местная терапия);
- ♦ согласование фармацевтических свойств основы лекарственной формы с быстрым и полным высвобождением активных компонентов;
- ♦ сочетание антимикробных компонентов в фиксированной комбинации, обоснованное кратностью и курсовой длительностью этих активных компонентов;
- ♦ соответствие лекарственной формы требованиям высокой приверженности терапии.

Клиническое наблюдение

Пациентка В., 32 года. Обратилась с жалобами на выделения из половых путей, дискомфорт, жжение, беспокоящие последние 2–3 дня. У гинеколога наблюдается нерегулярно, последнее посещение было около полутора лет назад, результат, со слов пациентки, без особенностей. Контрацепция барьерная, нерегулярная. В прошлом было 2 беременности, 2 родов. Гинекологический анамнез не отягощен.

Объективно: слизистая влагалища и шейки матки отечная, гиперемированная, незначительно кровоточит при контакте, заборе материала. Выделения: бели, умеренные. Результаты расширенной кольпоскопии представлены на рисунке 2.

По данным расширенной кольпоскопии: зона трансформации 1 типа, кольпоскопическая картина — аномальная [27]. Подобная кольпоскопическая картина и результаты цитологического обследования требовали уточнения диагноза посредством гистологической оценки биоптата (после дообследования и ликвидации выраженного воспалительного процесса). Внимания заслуживал более плотный ацетобелый эпителий по передней губе предположительно II степени (см. рис. 2А), но отсутствие его возвышения над уровнем неизменной слизистой, частичное прокрашивание при пробе с Люголем (см. рис. 2В) указывали на поражение более легкой степени.

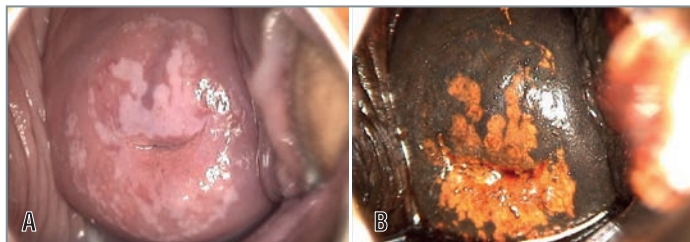


Рис. 2. Кольпограмма пациентки В. А — обработка раствором уксусной кислоты; В — обработка раствором Люголя

Fig. 2. Colposcopy before the treatment. A — acetic acid staining; B — Lugol's staining

Бактериоскопически: лейкоцитоз до 70–80 в поле зрения, флора палочковая.

Цитограмма: воспаление, LSIL (lowgrade squamous intraepithelial lesions — интраэпителиальные поражения низкой степени градации) [28].

В современных рекомендациях по скринингу CIN (cervical intraepithelial neoplasia — цервикальные интраэпителиальные поражения) и рака шейки матки дальнейшему обследованию подлежат женщины с ASCUS и более выраженными изменениями в мазках [28–31].

При проведении полимеразной цепной реакции специфического возбудителя, в т. ч. вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска, не выявлено [32].

Обсуждение

К наиболее частым причинам, заставляющим женщин обратиться к гинекологу, относятся патологический характер выделений из половых путей, дискомфорт в интимной зоне, жжение, зуд [33]. Подобного рода неспецифические жалобы характерны для вульвовагинальных инфекций, обусловленных как аэробной, так и анаэробной флорой, а также вирусами, грибами и ассоциациями указанных возбудителей. При этом этиотропная терапия подразумевает необходимость идентификации возбудителя, для чего требуются дополнительное время и дополнительные анализы. Пациентка уже на момент обращения нуждалась в облегчении симптоматики, т. к. именно субъективные ощущения существенно снижают качество жизни больной.

В структуре заболеваний репродуктивной системы женщины наиболее часто встречаются бактериальный вагиноз (распространенность 16–65%) [34], кандидозный вульвовагинит (17–40%) и неспецифический вагинит (23,7%) [35]. При таком разнообразии инфекций превентивное назначение препаратов, способных потенциально перекрыть широкий спектр вероятных возбудителей, в ряде случаев может быть стратегически верным и оправданным, противодействующим развитию возможных осложнений репродуктивного здоровья женщины. Эмпирическое назначение современных комбинированных препаратов широкого спектра действия для местного введения позволяет, кроме того, вынужденное ожидание результатов обследования превратить в начальный (а иногда и единственный) этап терапии без риска не достигнуть эффекта лечения.

К преимуществам топического применения ЛВ относятся: возможность обеспечить высокую концентрацию действующего вещества непосредственно в очаге воспаления, быстрое действие, меньшая вероятность развития устойчивых форм возбудителя, хорошая переносимость, отсутствие системных эффектов и, как результат, возможность использовать при экстрагенитальных заболеваниях и при беременности.

Препарат для лечения вагинальных инфекций должен отвечать следующим требованиям:

1. Обладать широким спектром действия в отношении возбудителей смешанных вагинальных инфекций: антибактериальным, противовоспалительным, противопротозойным и антимикотическим [36].
2. Содержать адекватную дозу действующих веществ и иметь кратность приема, достаточные для преодоления факторов резистентности бактерий [36].

3. Оказывать минимальное воздействие на собственные лактобактерии; с целью повышения эффективности терапии следует проводить восстановление нормоценоза влагалищного биотопа [36, 37].
4. Иметь лекарственную форму, комфортную для использования в целях повышения комплаентности.

В соответствии с международными и российскими рекомендациями стандартом лечения вагинальных инфекций считается метронидазол [37–39].

Таким образом, полностью удовлетворяющими критериям выбора идеального препарата являются топические комбинированные лекарственные средства, имеющие в своем составе метронидазол. А в случае выраженной клинической симптоматики (зуда, жжения, дискомфорта в области наружных половых органов) выбором врача должен стать препарат, имеющий в своем составе анестетик, который обеспечит быстрое купирование неприятных ощущений уже с первых минут после введения препарата в виде вагинальных свечей.

Не менее достойным препаратом широкого спектра действия для лечения вульвовагинальных инфекций является комбинация тинидазол + тиокконазол. Тинидазол также входит в международные и российские клинические рекомендации. Эффективность тиокконазола была подробно изучена и подтверждена в ряде крупных клинических исследований. Преимуществом использования такой комбинации является возможность применения краткосрочного 3-дневного курса лечения при сопоставимой эффективности его с 7-дневным режимом приема.

Это важное, а иногда и необходимое достоинство используемого лекарственного средства как для пациентки, так и для врача в случаях: 1) санации влагалища для завершения диагностических процедур (цитологических, кольпоскопических, гистологических, если при первичном обращении у пациентки выявлен выраженный воспалительный процесс); 2) подготовки к хирургическим манипуляциям; 3) индивидуальных потребностей пациентки (желания лечиться непродолжительно, но эффективно) [40].

При этом, по данным S. Saayan et al., показатели микробиологического и клинического выздоровления при лечении вагинитов комбинацией тинидазол + тиокконазол, зафиксированные на 2-м визите (через 8–10 дней после завершения лечения), сохраняются и к 3-му визиту (спустя 30–35 дней) [40].

Результатом использования комбинации тинидазол + тиокконазол в нашем случае стали полная ликвидация выраженной клинической симптоматики у пациентки (зуда, жжения, дискомфорта в области наружных половых органов), нормализация результатов бактериоскопического обследования в условиях комфортного использования препарата. В дальнейшем планировалось проведение контрольных цитологического и кольпоскопического обследований в динамике. Каково же было наше удивление, когда еще до получения результатов цитологии, при кольпоскопии была выявлена нормальная кольпоскопическая картина, зона трансформации 1 типа (рис. 3).

Представленный клинический пример согласуется с литературными данными. У 4–33% пациенток возможны ложноположительные результаты при выявлении предраковых состояний, а у 40–62% — ложноотрицательные результаты, процент которых может увеличиваться при проведении кольпоскопического обследования на фоне воспаления. Воспалительный процесс любого генеза существенно за-

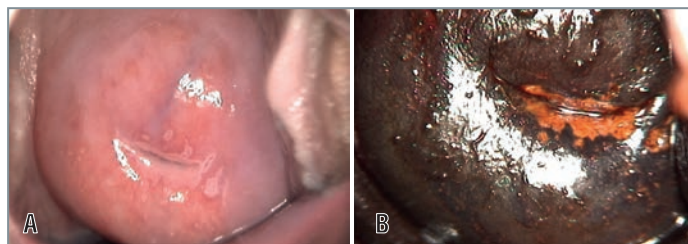


Рис. 3. Кольпограмма пациентки В. после лечения. А — обработка раствором уксусной кислоты; В — обработка раствором Люголя

Fig. 3. Colposcopy after the treatment. А — acetic acid staining; В — Lugol's staining

трудняет трактовку кольпоскопических картин, может маскировать реальный предрак или, наоборот, имитировать его, что требует дополнительных практических навыков и тренинга кольпоскописта.

Именно поэтому Международная классификация кольпоскопических терминов кольпоскопическое обследование на фоне выраженного воспаления позволяет, и даже обязывает, признать неинформативным [27].

Данные литературы подтверждают и то, что цитологические изменения в эпителии шейки матки, сходные с LSIL, могут возникать вследствие метаплазии, воспаления, при репарации и атрофии. Таким образом, дифференциальная диагностика изменений шейки матки, обусловленных воспалением или цервикальной интраэпителиальной неоплазией, затруднительна.

Цитологический и гистологический методы обследования являются более достоверными, чем кольпоскопия. Проведение качественной противовоспалительной терапии, восстановление нормоценоза влагалища перед проведением диагностических мероприятий значительно повышают достоверность кольпоскопического, цитологического и гистологического методов обследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно обозначить основные области применения топических комбинированных препаратов широкого спектра действия в соответствии с клиническими рекомендациями. Во-первых, начальный этап лечения вагинальных инфекций различной этиологии, любых состояний, характеризующихся патологическими выделениями из влагалища, еще до получения результатов анализов. Во-вторых, санация влагалища перед инвазивными вмешательствами (установкой внутриматочных контрацептивов, проведением абортов, раздельного диагностического выскабливания, деструктивными методиками при заболеваниях шейки матки, оперативным родоразрешением). В-третьих, препараты могут быть использованы в комплексном лечении бактериального вагиноза, вульвовагинального кандидоза, трихомонадного вагинита, смешанных инфекций.

Литература/References

1. Katz D.F., Yuan A., Gao Y. Vaginal drug distribution modeling. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;92:2–13. DOI: org/10.1016/j.addr.2015.04.017.
2. Leyva-Gómez G., Del Prado-Audelo M.L., Ortega-Peña S. et al. Modifications in Vaginal Microbiota and Their Influence on Drug Release: Challenges and Opportunities. *Pharmaceutics.* 2019;11(217):1–18. DOI: org/10.3390/pharmaceutics11050217.
3. Kurian M., Rao B., Rao A.A.S. Effect of vaginal pH on efficacy of dinoprostone gel for labour induction. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2016;5:1196–1201. DOI: org/10.18203/2320-1770.ijrcog20160884.

4. Verstraelen H., Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: Implications for epidemiology, diagnosis and treatment: 2018 update. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32:38–42. DOI: org/10.1097/QCO.0000000000000516.
5. Reiter S., Kellogg Spadt S. Bacterial vaginosis: A primer for clinicians. *Postgrad Med.* 2019;131:8–18. DOI: org/10.1080/00325481.2019.1546534.
6. Cook M.T., Brown M.B. Polymeric gels for intravaginal drug delivery. *J Control Release.* 2018;270:145–157. DOI: org/10.1016/j.jconrel.2017.12.004.
7. De Araújo Pereira R.R., Bruschi M.L. Vaginal mucoadhesive drug delivery systems. *Drug Dev. Ind Pharm.* 2012;38:643–652. DOI: org/10.3109/03639045.2011.623355.
8. Wilkinson E.M., Ilhan Z.E., Herbst-Kralovetz M.M. Microbiota — drug interactions: Impact on metabolism and efficacy of therapeutics. *Maturitas.* 2018;112:53–63. DOI: org/10.1016/j.maturitas.2018.03.012.
9. Caramella C.M., Rossi S., Ferrari F., Bonferoni M.C., Sandri G. Mucoadhesive and thermogelling systems for vaginal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;92:39–52. DOI: org/10.1016/j.addr.2015.02.001.
10. Grah A., Bouchemal K., Koffi A. et al. Formulation of mucoadhesive vaginal hydrogels insensitive to dilution with vaginal fluids. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010;76:296–303. DOI: org/10.1016/j.ejpb.2010.07.004.
11. Palmeira-de-Oliveira R., Palmeira-de-Oliveira A., Martinez-de-Oliveira J. New strategies for local treatment of vaginal infections. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;92:105–122. DOI: org/10.1016/j.addr.2015.06.008.
12. Van den Berg J.J., Rosen R.K., Bregman D.E. et al. «Set it and Forget it»: Women's Perceptions and Opinions of Long-Acting Topical Vaginal Gels. *AIDS Behav.* 2014;18:862–870. DOI: org/10.1007/s10461-013-0652-4.
13. Paul M., Leibovici L. Combination antimicrobial treatment versus monotherapy: the contribution of meta-analyses. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(2):277–293. DOI: org/10.1016/j.idc.2009.01.004.
14. CDC 2015: STD Treatment Guidelines. Bacterial Vaginosis. (Electronic resource). URL: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/bv.htm>. Access date: 20.07.2019. DOI: org/10.1111/j.1471-0528.2008.01780.x
15. Wong G.C., Li R.H., Wong T.S., Fan S.Y. The effect of topical lignocaine gel in pain relief for colposcopic assessment and biopsy: is it useful? *BJOG.* 2008;115(8):1057–1060.
16. Hiorth M., Nilsen S., Tho I. Bioadhesive mini-tablets for vaginal drug delivery. *Pharmaceutics.* 2014;6:494–511. DOI: 10.3390/pharmaceutics6030494.
17. Ashok V., Kumar R.M., Murali D., Chatterjee A. A Review on Vaginal Route as a systemic Drug Delivery. *Critical Review in Pharmaceutical sciences.* 2012;1(1):1–19.
18. Sahoo C.K., Nayak P.K., Sarangi D.K., Sahoo T.K. Intra Vaginal Drug Delivery System: An Overview. *AJADD.* 2013;1(1):43–55.
19. Ham A.S., Buckheit R.W. Designing and developing suppository formulations for anti-HIV drug delivery. *Ther Deliv.* 2017;8(9):805–817. DOI: org/10.4155/tde-2017-0056.
20. Zaveri T., Primrose R.J., Surapaneni L. et al. Firmness perception influences women's preferences for vaginal suppositories. *Pharmaceutics.* 2014;6(3):512–529. DOI: org/10.3390/pharmaceutics6030512.
21. Li B., Zaveri T., Ziegler G.R., Hayes J.E. Shape of vaginal suppositories affects willingness-to-try and preference. *Antiviral. Res.* 2013;97(3):280–284. DOI: org/10.1016/j.antiviral.2012.12.024.
22. Общая фармакопейная статья ОФС.1.4.1.0013.15. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 октября 2018 г. № 749. (Электронный ресурс). URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71997630/>. Дата обращения: 20.07.2019. [General pharmacopeia article OFS.1.4.1.0013.15. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 31, 2018 No. 749. (Electronic resource). URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71997630/>. Access date: 20.07.2019 (in Russ.).]
23. Zaveri T., Primrose R.J., Surapaneni L. et al. Firmness Perception Influences Women's Preferences for Vaginal Suppositories. *Pharmaceutics.* 2014;6:512–529. DOI: org/10.3390/pharmaceutics6030512.
24. Choudhury A., Das S., Kar M. A review on novelty and potentiality of vaginal drug delivery. *Int J Pharm Tech Res.* 2011;3(2):1033–1044.
25. Ranjita S., Kamalinder S. In-vitro release of paracetamol from suppicore suppositories: role of additives. *Malay J Pharm Sci.* 2010;8(1):57–71.
26. Духанин А.С. Выбор системного противогрибкового препарата для лечения вагинального кандидоза: оригинальный или генерический препарат флуконазола? *Медицинский совет.* 2015;9:18–25. [Dukhanin A.S. Choosing a systemic antifungal drug for the treatment of vaginal candidiasis: original or generic fluconazole? *Meditinskiiy sovet.* 2015;9:18–25 (in Russ.).]
27. “International Association for Cervical Pathology and Colposcopy”, Rio De Janeiro; 2011. (Electronic resource). URL: www.IFCPC.info/. Access date: 20.07.2019.
28. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Ed. Nayar R., Wilbur D.N.Y. Springer; 2015.
29. Cobucci R., Maisonnète M., Macêdo E. et al. Papstest accuracy and severity of squamous intraepithelial lesion. *Indian J Cancer.* 2016;53(1):74–76. DOI: 10.4103/0019-509X.180825.
30. Blatt A.J., Kennedy R., Luff R.D. et al. Comparison of cervical cancer screening results among 256, 648 women in multiple clinical practices. *Cancer Cytopathol.* 2015;123(5):282–288. DOI: 10.1002/cncy.21544.
31. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Progress in Cervical Screening in the UK. Scientific Impact Paper No.7 March 2016.
32. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(3):147–172. DOI: 10.3322/caac.21139.
33. Workowski K.A., Bolan G.A. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(3):1–137. PMID: 26042815.
34. Макаров И.О., Гомберг М.А., Боровкова Е.И. и др. Бактериальный вагиноз: состояние изученности проблемы. *Акушерство, гинекология, репродукция.* 2013;7(4):20–24. [Makarov I.O., Gomberg M.A., Borovkova E.I. et al. Bacterial vaginosis: the state of knowledge of the problem. *Akusherstvo, ginekologiya, reproduktivnaya.* 2013;7(4):20–24 (in Russ.).]
35. Радзинский В.Е., Ордианц И.М. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. Результаты российского многоцентрового исследования «Сравнительная оценка различных схем лечения вагинальных бактериальных инфекций неспецифической этиологии (БИОС)». М.: Редакция журнала Status Praesens; 2012. [Radzinsky V.E., Ordians I.M. Two-stage therapy for vaginal infections. The results of the Russian multicenter study “Comparative evaluation of various treatment regimens for vaginal bacterial infections of non-specific etiology (BIOS)”. М.: Editorial office of Status Praesens; 2012 (in Russ.).]
36. Вагинальные инфекции вне и во время беременности. Взгляд гинеколога, дерматовенеролога и акушера. III конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства», 2015. [Vaginal infections outside and during pregnancy. View of a gynecologist, dermatovenerologist and obstetrician. III Congress «Discussion issues of modern obstetrics», 2015 (in Russ.).]
37. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. РОАГ. М.; 2019. [Federal clinical guidelines. Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women. ROAG. М.; 2019 (in Russ.).]
38. Guidelines Centers for Disease Control and Prevention, 2015.
39. Guidelines. International Union against Sexually Transmitted Infections, IJ of STD and AIDS. 2018;29:1258–1272. DOI: org/10.1177/0956462418785451.
40. Cagayan S., Bravo S.L., Fallarme A. Randomized, single-blind, one-centre trial comparing the efficacy, safety and acceptability of 3-day versus 7-day treatment of GYNOMAX® (150 mg tinidazole/100 mg tioconazole) vaginal ovules in vaginitis treatment. The 3rd Asia Pacific Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology and Infertility. Beijing, China, 2009, November 12–15.

Сведения об авторах:

Духанин Александр Сергеевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры молекулярной фармакологии, ORCID iD 0000-0003-2433-7727;

Семиошина Ольга Евгеньевна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, ORCID iD 0000-0003-2938-3212.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Контактная информация: Семиошина Ольга Евгеньевна, e-mail: semiolya@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 30.07.2019.**

About the authors:

Aleksandr S. Dukhanin — MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Molecular Pharmacology, ORCID iD 0000-0003-2433-7727;

Olga E. Semioshina — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0003-2938-3212.

Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

Contact information: Olga E. Semioshina, e-mail: semiolya@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 30.07.2019.**