

Эволюция терапии вульвовагинальных инфекций. Новые возможности

На симпозиуме обсуждались особенности диагностики, течения и терапии инфекционно-воспалительных заболеваний вульвы и влагалища как наиболее распространенной гинекологической патологии.

Рассматривались возможности лечения вульвовагинальных инфекций локальными препаратами комплексного действия, эффективными в отношении широкого спектра патогенных микроорганизмов.

Особенности консультирования пациенток с вагинальными выделениями

Вагинальные выделения остаются одним из самых частых поводов обращения женщин к гинекологу. Однако, как отметила Ирина Геннадьевна ШЕСТАКОВА, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования Российского университета дружбы народов, у женщин репродуктивного возраста в норме объем физиологических выделений за сутки составляет 1–4 мл белой или прозрачной жидкости различной вязкости, чаще без запаха. В состав выделений входят эпителиальные клетки, цервикальная слизь, нормальная вагинальная микрофлора и вагинальный трансудат. На характер и количество выделений влияют день менструального цикла, прием комбинированных оральных контрацептивов, диета, сексуальная активность, стресс. В ряде случаев нормой считаются выделения желтого цвета. Но при этом отсутствуют зуд, боль, жжение, выраженное раздражение, эритема, локальные эрозии. Физиологическая лейкоррея у здоровых женщин способна вызвать вульвовагинальный дискомфорт. После исключения патологических причин пациенткам необходимо объяснять, что изменение объема и свойств вагинальных выделений – норма. Подобное изменение может быть обусловлено

нарушением пищевого режима, сексуальной активностью, приемом препаратов и др.

В большинстве случаев (90%) причинами вульвовагинального дискомфорта и патологических выделений из влагалища являются бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинальный кандидоз (ВВК), трихомониаз, а также смешанные вульвовагинальные инфекции (ВВИ). Реже дискомфорт во влагалище могут вызвать вагинальная атрофия, атрофический вагинит, цервицит, аллергия на мыло или семенную жидкость, системные заболевания (диабет, склеродермия), о чем должен знать практикующий врач¹.

Обследование пациентки начинается со сбора анамнеза, осмотра и исключения наиболее частых причин (БВ, ВВК, трихомониаз). Если причина не найдена, необходимо исключить редкие причины (аллергия, инородное тело и др.).

У пациентки с рецидивирующими выделениями следует проанализировать результаты последних анализов, исключить неверный диагноз при последнем эпизоде и проанализировать его лечение. После этого проводят обследование для исключения БВ, ВВК, трихомониаза, инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), генитально-герпеса, аэробного вагинита.

Даже после успешного лечения рецидивы БВ в 30% случаев возника-

ют в течение первых трех месяцев, в 50% случаев – в течение года. Причины – реинфекция, недостаточное подавление избыточного роста условно-патогенных микроорганизмов, недостаточное восстановление лактобактерий, биопленки *Gardnerella vaginalis*, длительная супрессивная терапия. У 75% женщин в течение жизни возникает как минимум один эпизод ВВК, но только в 9% случаев отмечается рецидивирующий ВВК (не менее четырех эпизодов в год). Причина развития ВВК у 90% женщин заключается в росте *Candida albicans*. К провоцирующим факторам относятся антибиотикотерапия, беременность, сахарный диабет, прием иммунодепрессантов. Иногда симптомы возникают при низкой концентрации *Candida*, что может быть связано с аллергической или воспалительной реакцией на дрожжи.

Диагностика вульвовагинальных инфекций (микроскопия мазков, полимеразная цепная реакция (ПЦР), микробиологические посевы) выполняется не во время менструации. Необходимо учитывать, что воспалительные заболевания вульвы и влагалища, БВ являются противопоказаниями для проведения кольпоскопии и ПАП-теста. Микроскопическое исследование вагинального отделяемого остается наиболее доступным методом диагностики вагинальных инфекций. Однако общий мазок позволяет идентифицировать только десять морфотипов. Многие виды этиологически значимых облигат-

¹ Workowski K.A., Bolan G.A.; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm. Rep. 2015; 64 (RR-03): 1–137.



VIII Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: весенние контраверсии»

ных и условно-облигатных возбудителей выявить невозможно.

У пациенток с вагинальными выделениями и вульвовагинальным дискомфортом необходимо исключить наличие ИППП. Методом ПЦР в режиме реального времени проводят тесты на выявление четырех основных возбудителей: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*.

Посев из влагалища дает количественную характеристику, идентифицирует микроорганизм до вида и определяет чувствительность выделенного штамма к лекарственным препаратам. Между тем с помощью данного метода трудно выявить условно-патогенные анаэробные микроорганизмы.

Важно правильно оценивать результаты исследований. Например, микроскопическое исследование мазка показало наличие лактоморфотипов в умеренном количестве, грамположительных коккобацилл – в большом количестве, отсутствие трихомонад и гонококков. Наличие умеренного или сниженного количества лактобактерий, единичных грамотрицательных и грамположительных бактерий характерно для «промежуточного» типа биоценоза влагалища. «Промежуточный» тип влагалища может наблюдаться у здоровых женщин, в частности накануне менструального цикла или в последние дни менструации. Одной из важных причин недостаточной эффективности лечения амбулаторных пациенток с вульвовагинальным дискомфортом считается низкая приверженность терапии. Только половина пациенток соблюдает назначения врача, при-

чем женщины редко уведомляют его о прекращении приема препарата. Результаты опроса 440 пациенток с вагинозом или смешанным вагинитом показали, что 54% женщин прекращали прием препарата, завершив терапевтический курс вследствие купирования симптомов. Приоритетным для большинства женщин был короткий курс терапии – три дня.

Короткий курс лечения, удобство применения и эффективность в отношении широкого спектра патогенов – приоритетные условия при выборе препарата для терапии вагинальных инфекций. Указанным требованиям соответствует Гайномакс Плюс – комбинированный препарат для интравагинального применения, действие которого обусловлено входящими в его состав тинидазолом (300 мг), тиоконазолом (200 мг), лидокаином (100 мг). Гайномакс Плюс показан к применению при БВ, кандидозном, трихомонадном, неспецифическом вагините и/или в ассоциации со смешанной флорой, чувствительной к компонентам препарата. Способ применения: по одному вагинальному суппозиторию на ночь в течение трех дней^{2,3}.

Согласно рекомендациям Международной гильдии специалистов по ИППП (The International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI), интравагинальные азоловые антимикотики входят в схему лечения ВВК.

Результаты исследований подтвердили эффективность азолов при ВВК. Установлено, что входящий в состав препарата Гайномакс Плюс тиоконазол действует фунгицидно и бактерицидно, демонстрирует быстрый (в течение часа) фунгицидный эффект.

Смешанный и аэробный вагиниты относятся к группе заболеваний, сопровождающихся воспалительными процессами в слизистой оболочке влагалища, вызванными патогенной микрофлорой. Частыми причинами аэробного вагинита являются стрептококковая и энтерококковая инфекции. Аэробный вагинит нередко сопровождается грибковой инфекцией. Пациентам с указанными заболеваниями назначают комплексные препараты с широким спектром действия.

Таким препаратом является Гайномакс Плюс. Входящий в его состав тиоконазол сочетает в себе противогрибковый эффект в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida* и антибактериальное действие, в том числе в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp. Тинидазол, характеризующийся выраженным бактерицидным эффектом, активен против анаэробных микроорганизмов. Лидокаин оказывает местное анестезирующее воздействие.

К невоспалительным заболеваниям влагалища относят БВ. При микроскопии выявляют сниженное количество защитных лактобактерий, анаэробную флору, а главное – ключевые клетки. Терапия БВ основана на воздействии препарата на бактериальную пленку, основным компонентом которой является *G. vaginalis*. Международные и российские клинические рекомендации содержат рекомендации к применению при БВ метронидазола, клиндамицина, тинидазола⁴⁻⁶. В многоцентровом открытом исследовании оценивали эффективность и безопасность лекарственного средства для интра-

² Инструкция по применению препарата Гайномакс Плюс. ЛП-007796 от 17.01.2022.

³ Regidor P.A., Sailer M. Open prospective study to evaluate the efficacy of a new vaginal pessary containing 300 mg tinidazole, 200 mg tioconazole and 100 mg lidocaine with a 3-day regime (Gynomax X[®]) in the treatment of vaginal infections due to bacterial vaginosis, candidiasis and mixed infections. Biomed. J. Sci. Tech. Res. 2018; 12 (5): 1–11.

⁴ Nyirjesy P., Brookhart C., Lazenby G., et al. Vulvovaginal candidiasis: a review of the evidence for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention of sexually transmitted infections treatment guidelines. Clin. Infect. Dis. 2022; 74 (Suppl_2): S162–S168.

⁵ Sherrard J., Wilson J., Donders G., et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organization (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int. J. STD AIDS. 2018; 29 (13): 1258–1272.

⁶ Клинические рекомендации Минздрава России «Бактериальный вагиноз». М., 2022.

вагинального введения при ВВК, БВ, трихомонадном вагинозе или смешанных вагинальных инфекциях (СВИ)³. В исследовании участвовали 70 пациенток с вагинальными инфекциями (ВВК, БВ, СВИ) в возрасте от 18 до 50 лет из шести российских центров. Все участницы исследования получали Гайномакс Плюс по одному вагинальному суппозиторию на ночь в течение трех дней. Эффективность и безопасность препарата Гайномакс Плюс оценивали во время визитов на 10-й и 30-й дни от начала терапии. Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата Гайномакс Плюс при вагинальных инфекциях. Полное клиническое выздоровление через десять дней наблюдалось у 80,6% пациенток,

через 30 дней – у 86,6%, улучшение – у 17,9 и 10,4% соответственно. Отсутствие эффекта через десять дней отмечалось в 1,7% случаев, через 30 дней – в 3% случаев. Имели место только два нежелательных явления (2,9%), не связанных с исследуемым препаратом. Эффективность терапии препаратом Гайномакс Плюс подтверждена результатами микробиологического анализа. До лечения рост *G. vaginalis* > 10⁶ КОЕ/мл зафиксирован у 7,5% пациенток, рост *S. albicans* > 10⁴ КОЕ/мл – у 37,7%. После лечения не зарегистрировано ни одного случая роста *G. vaginalis* на 10-й и 30-й дни наблюдения. Рост *S. albicans* на 10-й день отмечался лишь у 1,6% пациенток, на 30-й день отсутствовал у всех пациенток.

Полученные результаты позволили авторам исследования сделать следующие выводы:

- новая дозировка вагинальных свечей с тиоконазолом и тинидазолом (один раз в день в течение трех дней) эффективна и безопасна при распространенных формах вагинита, в том числе смешанной вагинальной инфекции;
- вагинальные свечи с тиоконазолом и тинидазолом хорошо переносятся пациентками;
- выраженность клинических симптомов вагинальных инфекций снижается к концу трехдневного лечения.

«Вероятно, Гайномакс Плюс окажется эффективным в профилактике рецидивирующих процессов», – отметила И.Г. Шестакова в заключение.

Взгляд клинического микробиолога на конечный результат терапии вагинальных инфекций

По словам Алевтины Михайловны САВИЧЕВОЙ, заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора, руководителя лаборатории микробиологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, чтобы пациентке на первичном приеме назначить рациональное лечение, необходимо установить диагноз. Начинать диагностику следует с проведения рН-метрии влагалищных выделений. Как правило, рН > 5 с высокой вероятностью (93%) свидетельствует о наличии БВ.

Микроскопическое исследование с оценкой микробиоценоза влагалища является основным методом диагностики БВ и аэробного вагинита. Учитывая полимикробную природу ВВИ, желателен применение молекулярные методы (Флороценоз, Фемофлор).

Для скрининга цервикалита необходимо использовать микроскопический метод с определением числа полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) при просмотре более пяти полей зрения при увеличении ми-

кроскопа свыше 1000. Диагноз цервицита может быть установлен при выявлении более 20 ПМЯЛ в поле зрения. Имеет значение наличие слизисто-гнойных выделений из цервикального канала.

Наиболее распространенным нарушением микробиоценоза влагалища считается БВ – клинический полимикробный невоспалительный синдром, возникающий в результате замены нормальной микрофлоры влагалища на повышенную генерацию многочисленных видов облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов.

Практически все вагинальные инфекции являются биопленочными. Для них характерны затяжное течение и хронизация процесса, повышенная вероятность диссеминации возбудителя, неэффективность методов традиционной антимикробной терапии.

Наличие патологических биопленок может обуславливать рецидивирование БВ. Этиология рецидивирующего БВ неизвестна, но основную роль в патологическом процессе играют *G. vaginalis* (от 60 до 90% массы

биопленки). При БВ определяется «сцепленная» форма *G. vaginalis*, адгезированная на клетках эпителия (ключевые клетки). В меньшей степени в формировании биопленок участвует *Atopobium vaginae*. Рецидив БВ диагностируется при наличии трех и более эпизодов заболевания в год.

Микроскопическое исследование является основным методом диагностики ВВК. С помощью микроскопии прежде всего определяют наличие или отсутствие бластоспор и псевдогифов. При их отсутствии проводится посев на дрожжи. Для диагностики ВВК также применяются ПЦР-тест и рН-метрия. При рН вагинальных выделений более 4,5 следует подумать о наличии БВ. Диагноз рецидивирующего ВВК устанавливают при наличии трех и более эпизодов в год.

Выбор препарата для лечения вагинальной инфекции осуществляется в соответствии с международными и отечественными рекомендациями.

В первой линии терапии БВ назначают метронидазол. На фоне его применения во влагалище быстро и резко снижаются уровни провоспалительных цитокинов, хемокинов и иммунных факторов,



VIII Общероссийский семинар
«Репродуктивный потенциал России: весенние контраверсии»

связанных с нарушением эпителиального барьера. Имунные изменения обусловлены уменьшением абсолютного количества ассоциированных с БВ бактерий и увеличением количества лактобацилл. Согласно рекомендациям CDC (Centers for Disease Control and Prevention) 2021 г., метронидазол 500 мг *per os* назначать два раза в день в течение семи дней, метронидазол 0,75% гель – один аппликатор в день *per vaginam* в течение пяти дней. В качестве альтернативного варианта рекомендуется использовать тинидазол 2 г/сут *per os* в течение двух дней или 1 г/сут в течение пяти дней.

В руководстве IUSTI 2018 г. и рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК) 2022 г., одобренных Минздравом России, представлена аналогичная схема применения метронидазола и тинидазола при БВ. В клинических рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) 2019 г. предусмотрено локальное использование миконазола и тиоконазола при несложном вульвовагинальном кандидозе. При тяжелом и рецидивирующем ВВК, а также сочетании ВВК с другими ВВИ миконазол рационально применять в составе препарата Нео-Пенотран Форте, при выраженных симптомах – в составе Нео-Пенотран Форте Л, тиоконазол – в составе препарата Гайномакс или Гайномакс Плюс.

В метаанализ О.А. Громовой, выполненный в соавторстве с ведущими экспертами по ВВИ, были включены данные 13 клинических исследований с участием 833 пациенток с вагинальными инфекциями⁷. В исследованиях применялись суппозитории Нео-Пенотран Форте и Нео-Пенотран Форте Л, в состав которых входит лидокаин. Продемонстрирована высокая эффективность препаратов при ВВИ. Терапия

суппозиториями Нео-Пенотран Форте и Нео-Пенотран Форте Л повышала шансы клинического выздоровления при БВ в 17 раз, микробиологического выздоровления при БВ – в 30 раз, эффективность терапии кандидоза – в 14 раз, трихомониаза – в пять раз по сравнению с контролем. Результаты метаанализа подтверждают высокую эффективность и безопасность интравагинального применения метронидазола и миконазола в составе Нео-Пенотран Форте и Нео-Пенотран Форте Л при БВ.

Хорошую эффективность при ВВИ демонстрирует комбинированный препарат Гайномакс, в состав которого входят тиоконазол 100 мг и тинидазол 150 мг. Топический комбинированный препарат Гайномакс применяют по одному вагинальному суппозиторию на ночь в течение семи дней. Альтернативная схема применения: по одному вагинальному суппозиторию два раза в день (утром и на ночь) в течение трех дней.

Российские эксперты провели метаанализ данных четырех исследований с участием 209 пациенток с ВВИ. Пациентки применяли вагинальные суппозитории Гайномакс по одному вагинальному суппозиторию один раз в день в течение семи суток или по одному суппозиторию два раза в день в течение трех суток. На фоне терапии комбинацией «тинидазол + тиоконазол» (Гайномакс) возросли шансы клинического излечения БВ в 20 раз, микробиологического излечения БВ – в 16 раз, микробиологического излечения ВВК – в 21 раз, микробиологического излечения трихомониаза – в 26 раз по сравнению с контролем. При анализе отдельных клинических симптомов установлены ассоциации между приемом препарата и статистически значимым достоверным снижением патологических вагинальных выделений в 25 раз,

симптоматики воспаления – в 33 раза, покраснения – в 11 раз.

Совсем недавно в арсенале врачей появилось новое эффективное комбинированное средство Гайномакс Плюс. Препарат содержит более высокие дозы тиоконазола (200 мг) и тинидазола (300 мг), а также лидокаин (100 мг) в качестве местного анестетика. Это позволяет сократить курс лечения ВВИ до трех дней с ежедневным однократным введением вагинального суппозитория на ночь². Тинидазол – противопрозоидный препарат с выраженным противомикробным действием, активный против анаэробных микроорганизмов^{2, 8}. Тиоконазол – противогрибковый препарат с антибактериальным эффектом².

В исследовании сравнивали эффективность пяти имидазолов (клотримазол, эконазол, кетоконазол, миконазол и тиоконазол) ингибировать и поражать *C. albicans*. Тиоконазол вызвал гибель всех изолятов в течение восьми часов. Ни один другой из исследуемых препаратов не приводил к гибели хотя бы одного изолята в течение указанного отрезка времени. Важно, что среди имидазолов тиоконазол имеет самую низкую среднюю минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) – 3 мкг/мл.

После терапевтического курса необходим контроль излеченности. Для оценки контроля излеченности проводят рН-метрию с микроскопическим исследованием и возможным применением молекулярных методов диагностики. Идеальный результат – максимум информации при минимальном объеме и отсутствии взаимоисключающих данных. Профессор А.М. Савичева прокомментировала результаты нескольких лабораторных микроскопических исследований из клинической практики, проведя своеобразную работу над ошибками,

⁷ Громова О.А., Баранов И.И., Тапильская Н.И. и др. Клинические исследования препаратов, содержащих метронидазол/миконазол. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19 (1): 90–102.

⁸ Schwabke J.R., Desmond R.A. Tinidazole vs metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2011; 204 (3): 211. e1–e6.

и кратко ответила на часто задаваемые вопросы. Например, почему лейкоциты после лечения остаются и что делать с этим анализом практикующему врачу?

Действительно, лейкоциты могут оставаться достаточно долго, их количество постоянно меняется. Необходимо оценить микробиоценоз влагалища, исследовав соотношение лейкоцитов и клеток эпителия во влагалищном отделяемом, лактобациллы, ключевые клетки, дрожжеподобные грибы, трихомонады. Соотношение лейкоцитов к эпителию от 4:1 и выше

однозначно говорит о воспалении, менее 1:1 – о БВ⁹.

Как правильно интерпретировать результаты тестов Фемофлор? На что следует обращать внимание? По мнению докладчика, важно обращать внимание на наличие заключения. Практикующий врач должен получать результат в виде сформулированного диагноза. Если отсутствует лабораторное заключение, значит, не обновлены программы тест-системы.

Завершая выступление, профессор А.М. Савичева подчеркнула, что 54% женщин не завершают

курс терапии вагинальных инфекций. Высокой приверженности терапии способствуют широкий спектр действия препарата, удобство его применения и короткий курс лечения. Для терапии вагинальных инфекций необходимо выбирать лекарственное средство, эффективное в отношении патогенных биопленок. Препарат Гайномакс Плюс с новой дозировкой тиоконазола и тинидазола и однократным применением в сутки в течение трех дней позволяет эффективно и безопасно лечить ВВИ.

Новые возможности терапии вульвовагинальных инфекций

Михаил Александрович ГОМБЕРГ, д.м.н., профессор, президент Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем (ЮСТИ.РУ), главный научный сотрудник Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии, начал свое выступление с обзора международных и российских клинических рекомендаций.

В рекомендациях CDC (2021) и IUSTI (2018), а также клинических рекомендациях РОАГ (2019) пероральные и интравагинальные препараты – производные имидазола (метронидазол, тинидазол) и клиндамицин причислены к препаратам первой линии терапии БВ. В клинических рекомендациях «Бактериальный вагиноз» РОДВК (2022), утвержденных Минздравом России, стандартом лечения заболевания также признан метронидазол в дозе 500 мг перорально два раза в день в течение 5–7 дней или в виде интравагинального геля (0,75%) один раз в день. Показано использование тинидазола 2 мг

перорально один раз в сутки или 1 г перорально один раз в сутки в течение пяти дней.

Стандартные методы не всегда эффективны при ВВИ. Это обусловлено прежде всего наличием биопленок, основную роль в создании которых при БВ играет *G. vaginalis*. А. Swidsinski и соавт. (2010) выявили *G. vaginalis* в двух формах – «сплоченной» и «дисперсной»¹⁰. «Сплоченная» *G. vaginalis* была прикреплена к эпителиальным клеткам группами с высокой концентрацией бактерий и присутствовала у всех пациентов с подтвержденным БВ и их партнеров, но ни у одного из здоровых лиц. Исследователи сделали вывод, что биопленка, образованная *G. vaginalis* «сплоченной» формы, представляет собой четко выраженную и определенную сущность, которая передается половым путем.

Согласно клиническим рекомендациям РОАГ (2019), в качестве интравагинальных препаратов для лечения ВВК могут назначаться клотримазол (1%-ный крем 5 мг в течение 7–14 дней, 2%-ный крем

5 мг в течение трех дней), миконазол (2%-ный крем 5 г в течение семи дней, 2%-ный крем 5 г в течение трех дней, 100 мг в виде вагинальных суппозитория в течение семи дней, 200 мг – в течение трех дней), тиоконазол (6,5%-ная мазь 5 г интравагинально однократной аппликацией)¹¹.

В рекомендациях CDC (2015, 2021) сказано, что при неосложненных ВВК целесообразно использовать краткосрочные курсы препаратов для местного применения (1–3 дня). Лечение азолами приводит к облегчению симптомов и микробиологической эффективности у 80–90% пациентов, завершивших терапию.

Рекомендуемые экспертами РОАГ (2019) схемы лечения осложненного и рецидивирующего ВВК включают применение флуконазола 150 мг или топических азоловых антимикотиков – миконазола (данный антимикотик представлен в составе препарата Нео-Пенотран Форте Л) и тиоконазола (данный антимикотик представлен в составе препарата Гайномакс Плюс). Именно азоловые антимикотики показаны и для профилактики рецидивов ВВК в качестве поддер-

⁹ Савичева А.М. Современные представления о лабораторной диагностике репродуктивно значимых инфекций у женщин репродуктивного возраста. Мнение эксперта. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022; 3: 34–39.

¹⁰ Swidsinski A., Doerffel Y., Loening-Baucke V., et al. Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually. Gynecol. Obstet. Invest. 2010; 70 (4): 256–263.

¹¹ Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин (издание 2-е). М., 2019.

живающей терапии. По мнению экспертов, топические азоловые антимикотики эффективнее нистатина при осложненном или рецидивирующем ВВК, связанном с чувствительными к азолам возбудителями. Местная терапия нистатином или натамицином показана, по мнению экспертов РОАГ, для купирования рецидивирующего ВВК, обусловленного только *C. non-albicans*. Однако международные эксперты отдают предпочтение азолам (рекомендации CDC 2021 г.) и при кандидозах, вызванных *C. non-albicans*.

Тиоконазол и миконазол являются производными имидазола. Механизм действия азолов связан с нарушением синтеза эргостерола за счет блокады активности фермента паностерол 14а-деметилазы¹².

Тиоконазол имеет самую низкую среднюю МИК (3 мкг/мл)¹³. Между тем даже при концентрациях значительно ниже его МИК он подавляет большинство возбудителей¹⁴. Так, при концентрации 0,2 мкг/мл тиоконазол (МИК составляла 6,2 мкг/мл) подавляет рост *C. albicans* на 70%. Кроме того, в концентрациях, в четыре раза превышающих МИК, тиоконазол оказывает быстрый (в течение часа) фунгицидный эффект.

В исследовании W.H. Beggs (1984) оценивалась противогрибковая активность трех имидазолов (кетоназол, миконазол, тиоконазол) к клеткам инокулята стационарной фазы *C. albicans*¹⁵. Продемонстрировано, что тиоконазол значительно превосходит миконазол и кетоназол в отношении активности против клеток стационарной фазы, что критически важно для остановки процесса развития рецидивов. Препарат Гайномакс представляет собой комбинацию тиоконазола (100 мг) и тинидазола (150 мг). Благодаря входящим в его состав активным компонентам Гайномакс оказывает антибактериальное, противогрибковое и противопротозойное действие. Важным преимуществом тинидазола считается отсутствие влияния на лактофлору даже в высоких разовых дозах (до 2 г). С помощью вспомогательного вещества витепсол (смесь жирных кислот), используемого в качестве основы суппозитория, препарат при температуре тела приобретает кремообразную консистенцию¹⁶. Показаниями к применению комбинированного препарата Гайномакс являются вагинальный кандидоз, трихомонадный вульвовагинит, гарднереллезный вагинит (устаревшее название

БВ), неспецифический вагинит, а также микст-инфекции.

Низкая приверженность терапии амбулаторных пациенток с вагинальными инфекциями обуславливает выбор препарата с быстрым попаданием в очаг инфекции и быстрым действием. В исследовании S. Sagayan и соавт. (2009) отмечали сопоставимую эффективность трехдневных и семидневных курсов терапии препаратом Гайномакс¹⁷. Исследователи предложили альтернативную схему применения Гайномакса – по одному суппозиторию два раза в день в течение трех дней.

Новый препарат Гайномакс Плюс содержит более высокие дозы активных компонентов – тиоконазол 200 мг, тинидазол 300 мг, а также лидокаин 100 мг. Это позволяет назначать препарат Гайномакс Плюс при БВ, ВВК, трихомонадном вагинозе, неспецифическом вагините или смешанных вагинальных инфекциях коротким курсом – по одному суппозиторию на ночь в течение трех дней. Новая дозировка вагинальных свечей с тиоконазолом и тинидазолом (один раз в день в течение трех дней) эффективна и безопасна при лечении распространенных форм вагинита, в том числе смешанной вагинальной инфекции³.

Как влияет доза активных веществ на параметры эффективности и безопасности

По мнению Евгении Валерьевны ШИХ, д.м.н., профессора, заведующей кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних бо-

лезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, преобладание полимикробных ассоциаций в этиологии ВВИ вно-

сит коррективы в понимание их патогенеза и выбор оптимальной терапии. При наличии микст-инфекции эффективность монотерапии не превышает 50–60%. Поэтому рациональным подходом к лечению ВВИ считается применение комбинированных препаратов.

¹² Веселов А.В. Антимикотики для системного применения: ключевые аспекты для клинициста. Фарматека. 2015; 96: 96–103.

¹³ Lefler E., Stevens D.A. Inhibition and killing of *Candida albicans* in vitro by five imidazoles in clinical use. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1984; 25 (4): 450–454.

¹⁴ Jevons S., Gymer G.E., Brammer K.W., et al. Antifungal activity of tioconazole (UK-20,349), a new imidazole derivative. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1979; 15 (4): 597–602.

¹⁵ Beggs W.H. Fungicidal activity of tioconazole in relation to growth phase of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1984; 26 (5): 699–701.

¹⁶ Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о бактериальном вагинозе. *Гинекология.* 2021; 23 (1): 37–42.

¹⁷ Sagayan 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. In: *The 3rd Asia Pacific Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology & Infertility.* Beijing, China. November 12–15, 2009.

Главный принцип комбинации – обеспечение максимально широкого спектра действия. Комбинированный препарат должен содержать противомикробный и противогрибковый компоненты. При этом в качестве противомикробного компонента могут использоваться антибиотики, антисептики, антипротозойные препараты. Кроме того, комбинированные препараты могут содержать дополнительные компоненты, введение которых в их состав оправданно. Например, лидокаин оказывает местный анестезирующий эффект, декспантенол повышает регенерацию. Введение в состав препарата преднизолона может быть оправданно, если воспаление носит иммунный характер.

Новый препарат Гайномакс плюс отличается от препарата Гайномакс повышенным содержанием тиоконазола (200 мг) и тинидазола (300 мг), а также наличием в его составе лидокаина (100 мг)².

Лидокаин блокирует проведение импульсов в нервных волокнах, воздействует на нервную мембрану, обеспечивая наступление обезболивающего эффекта, способствует расширению кровеносных сосудов, опосредованно улучшая кровоснабжение тканей. Лидокаин уменьшает боль, зуд, отечность в первые минуты после введения, что способствует повышению комплаентности.

Метронидазол и тинидазол, благодаря хорошей эффективности и безопасности, входят в международные и российские клинические рекомендации и давно используются в клинической практике при ВВИ. Установлено, что метронидазол и тинидазол обладают выраженным бактерицидным эффектом в отношении анаэробной инфекции и способствуют сохранению лактобактерий.

Основные отличия между тинидазолом и метронидазолом заключаются в фармакокинетических параметрах. Тинидазол по сравнению с метронидазолом

характеризуется более длительным периодом выведения и более высокими плазменными концентрациями через шесть часов после приема. Кроме того, тинидазол в отличие от метронидазола в меньшей степени связывается с белками, что предполагает более высокую активность препарата. Имеющиеся отличия в фармакокинетике могут способствовать более высокой эффективности тинидазола по сравнению с метронидазолом.

Определенные отличия от других азолов имеет и противогрибковый компонент препарата – тиоконазол. Среди пяти имидазолов только тиоконазол в течение восьми часов приводит к гибели всех изолятов *S. albicans*¹³. Важное свойство тиоконазола – способность повреждать клеточные мембраны грибов как в фазе логарифмического роста клеток, так и в стационарной фазе, что имеет существенное клиническое значение.

Тиоконазол характеризуется длительным периодом полураспада, что значительно пролонгирует его терапевтическую концентрацию во влагалище. Данные, представленные профессором Е.В. Ших, показывают, что после введения препарата Гайномакс Плюс, содержащего более высокую дозу тиоконазола (200 мг), по одному суппозиторию в течение трех дней, МИК поддерживается более трех суток.

Как уже отмечалось, в многоцентровом исследовании Гайномакс Плюс продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при БВ, ВВК и смешанных вагинальных инфекциях³.

Данные лабораторных исследований показали нормализацию рН влагалища, аминного теста к 30-му дню наблюдения, уменьшение числа пациенток с ключевыми клетками – с 71,4 до 5,7%. Элиминационная эффективность лечения подтверждена отсутствием роста *G. vaginalis* и *S. albicans* у всех пациенток с ВВИ. Купиро-

вание признаков воспаления ВВК на 30-й день наблюдения было подтверждено значимым уменьшением количества пациенток с лейкоцитами (с 74,1 до 14,8%), клетками дрожжей (с 88,9 до 2,7%), псевдомицелием (с 77,8 до 3,7%)³. Клиническая эффективность лечения подтверждена почти полным исчезновением клинических симптомов.

В заключение профессор Е.В. Ших подчеркнула, что лечение вагинальных инфекций претерпело эволюцию, и на сегодняшний день наиболее рациональным подходом считается местная терапия комбинированными лекарственными средствами, перекрывающими весь возможный спектр возбудителей, способными воздействовать на биопленки и сохранять лактобактерии.

Заключение

Эксперты представили новый комбинированный препарат широкого спектра действия Гайномакс Плюс, выпускаемый в форме вагинальных суппозиториях. Входящие в состав препарата Гайномакс Плюс в качестве компонентов тиоконазол (200 мг) и тинидазол (300 мг) с лидокаином (100 мг) обеспечивают антибактериальное, противопротозойное, противогрибковое, противозудное и обезболивающее действие. Благодаря оптимальному составу Гайномакс Плюс можно рассматривать как препарат выбора для эмпирической терапии бактериального вагиноза, трихомониаза, аэробного вагинита, вульвовагинального кандидоза, смешанных вульвовагинальных инфекций, неспецифического вагинита, сопровождающихся выраженной симптоматикой. Гайномакс плюс назначают по одному суппозиторию в течение трех дней. Быстрота действия, простота и удобство применения, короткий курс терапии способствуют приверженности пациенток лечению. ❁