

# Комбіновані препарати у локальній терапії інфекційних вульвовагінітів – пріоритетний напрямок сьогодення

**В.Й. Мамчур, С.М. Дронов**

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро

Однією з ключових і стратегічно важливих проблем сучасної гінекології як у всьому світі, так і в Україні є інфекційно-запальні захворювання (ІЗЗ) нижнього відділу статевого тракту: за різними оцінками, ще у 90-і роки минулого століття цей діагноз був встановлений у близько 40% пацієнток гінекологічних стаціонарів. За перше десятиліття ХХІ століття показник захворюваності на ІЗЗ статевих органів зріс у пацієнток 18–24 років в 1,4 разу, а у 25–29-річних – в 1,8 разу. Одночасно збільшилися витрати на діагностику та лікування, які досягають 50–60% від усіх витрат на надання гінекологічної допомоги населенню.

У структурі гінекологічної захворюваності показник кількості пацієнток з ІЗЗ статевої сфери продовжує займати лідируючі позиції за частотою у популяції, становлячи 60,4–65,0%, проте відомості різних авторів щодо їхньої істинної поширеності вельми суперечливі. Так, за даними матеріалів 33-го Європейського конгресу Міжнародного союзу з боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом (International Union against for Sexually Transmitted Infections – IUSTI-Europe), бактеріальний вагіноз (БВ) діагностують у 12–80% жінок, вульвовагінальний кандидоз – ВВК (хоча б один епізод у житті) – у 75%, аеробний вагініт (АВ) – у 15–25% [8]. На думку інших авторів, поширеність БВ становить 24–30%, ВВК – 9,7–11,7%, неспецифічного (аеробного) вагініту – 5,0–23,7%.

Комбіновані препарати Нео-Пенотран® Форте і Гайномакс володіють високим профілем безпеки, який зумовлений унікальними особливостями фармакокінетики і фармакодинаміки їхніх складових. Це визначає переваги у швидкості бактерицидної дії перед іншими антибактеріальними і антимікотичними засобами. Дані препарати мають високу ефективність при локальному лікуванні БВ і вульвовагінальних інфекцій, яка досягає при окремих нозологіях 98,5%.

Ефективність та безпечність застосування препаратів Нео-Пенотран® Форте і Гайномакс у лікуванні інфекцій жіночої статевої сфери слугували підставою для включення їх у стандартні схеми лікування згідно з рекомендаціями, а їхнє використання регламентовано нормативними документами МОЗ України.

**Ключові слова:** інфекційно-запальні захворювання статевої сфери, бактеріальний вагіноз, кандидозний вульвовагініт, аеробний вагініт, мікрофлора, лікування, комбіновані препарати, Нео-Пенотран® Форте, Гайномакс.

## Combined drugs in local therapy of infectious vulvovaginitis are a priority area of today

**V.I. Mamchur, S.M. Dronov**

One of the key and strategically important problems of modern gynecology both around the world and in Ukraine is infectious and inflammatory diseases (IVD) of the lower genital tract: according to various estimates, back in the 90s of the last century, this diagnosis was made in about 40 % of patients in gynecological hospitals. Over the first decade of the 21st century, the incidence rate of genital IVD increased 1.4 times in 18–24-year-old patients, and 1.8 times in 25–29-year-old patients. At the same time, the costs of diagnostics and treatment have increased, which reach 50-60% of all costs for the provision of gynecological care to the population.

In the structure of gynecological morbidity, the indicator of the number of patients with infectious and inflammatory diseases of the genital area continues to occupy a leading position in terms of frequency in the population, amounting to 60.4-65.0%, however, information from different authors regarding their true prevalence is very contradictory. So, according to the materials of the 33rd European Congress of the International Union against for Sexually Transmitted Infections (IUSTI-Europe), bacterial vaginosis (BV) occurs in 12-80% of women, vulvovaginal candidiasis – VVC (at least one episode in life) - in 75%, aerobic vaginitis (AV) – in 15-25% [8]. According to other authors, the prevalence of BV is 24-30%, VVC – 9.7-11.7%, nonspecific (aerobic) vaginitis – 5.0-23.7%.

Combined drugs Neo-Penotran® Forte and Gainomax have a high safety profile, which is due to the unique features of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of their components. This determines the advantages in the speed of bactericidal action over other antibacterial and antimycotic agents. These drugs are highly effective in the local treatment of BV and vulvovaginal infections, reaching 98.5% in some nosologies.

The effectiveness and safety of the use of Neo-Penotran® Forte and Gainomax in the treatment of infections of the female genital area served as the basis for their inclusion in standard treatment regimens according to indications, and their use is regulated by the normative documents of the Ministry of Health of Ukraine.

**Keywords:** infectious and inflammatory diseases of the genital area, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, aerobic vaginitis, microflora, treatment, combined drugs, Neo-Penotran® Forte, Gainomax.

## Комбинированные препараты в локальной терапии инфекционных вульвовагинитов – приоритетное направление сегодняшнего дня

**В.И. Мамчур, С.Н. Дронов**

Одной из ключевых и стратегически важных проблем современной гинекологии как во всем мире, так и в Украине являются инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ) нижнего отдела половой тракта: по разным оценкам, еще в 90-е годы прошлого столетия этот диагноз был установлен у около 40% пациенток гинекологических стационаров. За первое десятилетие XXI века показатель заболеваемости ИВЗ половых органов возрос у пациенток 18–24 лет в 1,4 раза, а у 25–29-летних – в 1,8 раза. Одновременно увеличились затраты на диагностику и лечение, которые достигают 50–60% всех расходов на оказание гинекологической помощи населению.

В структуре гинекологической заболеваемости показатель количества пациенток с ИВЗ половой сферы продолжает занимать лидирующие позиции по частоте в популяции, составляя 60,4–65,0%, однако сведения разных авторов относительно их истинной распространенности весьма противоречивы. Так, по данным материалов 33-го Европейского конгресса Международного союза по борьбе с инфекциями, передающимися половым путем (International Union against for Sexually Transmitted Infections, IUSTI-Europe), бактериальный вагиноз (БВ) встречается у 12–80% женщин, вульвовагинальный кандидоз – ВВК (хотя бы один эпизод в жизни) – у 75%, аэробный вагинит (АВ) – у 15–25% [8]. По мнению других авторов, распространенность БВ составляет 24–30%, ВВК – 9,7–11,7%, неспецифического (аэробного) вагинита – 5,0–23,7%.

Комбинированные препараты Нео-Пенотран® Форте и Гайномакс обладают высоким профилем безопасности, который обусловлен уникальными особенностями фармакокинетики и фармакодинамики их составляющих. Это определяет преимущества в скорости бактерицидного действия перед другими антибактериальными и антимикотическими средствами. Данные препараты имеют высокую эффективность при локальном лечении БВ и вульвовагинальных инфекций, достигающую при отдельных нозологиях 98,5%.

Эффективность и безопасность применения препаратов Нео-Пенотран® Форте и Гайномакс в лечении инфекций женской половой сферы послужили основанием для включения их в стандартные схемы лечения согласно показаниям, а их использование регламентировано нормативными документами МЗ Украины.

**Ключевые слова:** инфекционно-воспалительные заболевания половой сферы, бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, аэробный вагинит, микрофлора, лечение, комбинированные препараты, Нео-Пенотран® Форте, Гайномакс.

Однією з ключових і стратегічно важливих проблем сучасної гінекології як у всьому світі, так і в Україні є інфекційно-запальні захворювання (ІЗЗ) нижнього відділу статевих органів: за різними оцінками, ще у 90-і роки минулого століття цей діагноз був встановлений у близько 40% пацієнток гінекологічних стаціонарів. За перше десятиліття XXI століття показник захворюваності на ІЗЗ статевих органів зріс у пацієнток 18–24 років в 1,4 разу, а у 25–29-річних – в 1,8 разу. Одночасно збільшилися витрати на діагностику та лікування, які досягають 50–60% від усіх витрат на надання гінекологічної допомоги населенню [1–3].

У структурі гінекологічної захворюваності показник кількості пацієнток з ІЗЗ статевої сфери продовжує займати лідируючі позиції за частотою у популяції, становлячи 60,4–65,0%, проте відомості різних авторів щодо їхньої істинної поширеності вельми суперечливі [5–7]. Так, за даними матеріалів 33-го Європейського конгресу Міжнародного союзу з боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом (International Union against for Sexually Transmitted Infections – IUSTI-Europe), бактеріальний вагіноз (БВ) діагностують у 12–80% жінок, вульвовагінальний кандидоз – ВВК (хоча б один епізод у житті) – у 75%, аеробний вагініт (АВ) – у 15–25% [8]. На думку інших авторів, поширеність БВ становить 24–30%, ВВК – 9,7–11,7%, неспецифічного (аеробного) вагініту – 5,0–23,7% [5, 9–11].

До групи ІЗЗ статевих органів відносять також трихомоніаз, частота якого у світовій популяції за даними офіційної статистики становить 142,6 випадків з уперше встановленим діагнозом на 100 тис. населення [12, 13]. При цьому близько 60% пацієнток страждають на ІЗЗ статевої сфери у безсимптомній формі, а кваліфіковану

медичну допомогу відповідно до доказових рекомендацій отримують менше 50% від тих, хто її потребує [14].

У більшості випадків на ІЗЗ статевої сфери страждають сексуально активні жінки дітородного віку, що вкрай несприятливо відбивається надалі на їхньому репродуктивному здоров'ї. У кожній четвертій жінки, яка перенесла ІЗЗ статевих органів, згодом діагностують такі ускладнення, як безпліддя, невиношування вагітності, позаматкова вагітність, фетоплацентарна недостатність і синдром хронічного тазового болю [1, 2, 9, 15, 16].

Оскільки нижній відділ жіночого статевого тракту колонізований найрізноманітнішими мікроорганізмами, немає нічого дивного у тому, що більшість запальних захворювань тазових органів мають полімікробний характер. Наявність мікробних асоціацій сприяє кращій адаптації мікроорганізмів до паразитування, посилює патогенні властивості кожного зі співчленів асоціації і призводить до більшої опірності зовнішнім впливам [1, 9, 17, 18].

В останні роки з'явилися переконливі дані про те, що полімікробні патологічні стани можуть бути пов'язані не тільки з патогенними (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *M. genitalium*), але і з умовно-патогенними (аеробними, факультативно- і облигатно-анаеробними) мікроорганізмами. При таких захворюваннях, як уретрит, вагініт та цервіцит, чітко простежується тенденція до збільшення вмісту факультативно-анаеробних і аеробних мікроорганізмів. Крім того, змінюється співвідношення строгих анаеробів і аеробів, за якого виділяються переважно представники сімейств *Enterobacteriaceae* і *Micrococcaceae*. До групи мікроорганізмів, що не входять до складу нормобіоценозу, низка дослідників відносять також *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* [19, 20]. Дисбіотичні порушення, які є

головною ланкою патогенезу вагінальних інфекцій, рекомендують коригувати при погіршенні якості життя жінки і появі суб'єктивно неприємної симптоматики (виділень з піхви, свербежу, дискомфорту у ділянці статевих органів), порушень сечовипускання, болювого синдрому під час сексуальних контактів [21, 22].

**Бактеріальний вагіноз** вважається одним з інфекційних захворювань жіночої статевої сфери, яке найбільш часто діагностують – його частота у різних вікових когортах і в різних країнах коливається від 15 до 80% і більше. БВ набув статусу самостійної нозологічної форми у 1984 р. на I Міжнародному симпозиумі з вагініту у Стокгольмі, що стало підсумком майже вікового наукового пошуку. Уявлення про «якийсь» дисбаланс мікрофлори піхви трансформувалися у конкретний діагноз, що вимагає чітких діагностичних критеріїв, спланованої програми лікування та підходів до реабілітації [4, 8, 22–25].

БВ – захворювання, спричинене асоціацією мікроорганізмів, яке супроводжується тривалими рясними виділеннями з піхви, нерідко з неприємним запахом, у яких не виявляють відомі патогенні збудники: гонококи, трихомонади і гриби. Поширеність БВ досить висока: близько 10–35% – серед пацієнток гінекологічних відділень, до 10–30% – вагітних і до 60% – у когорті хворих з інфекціями, що передаються статевим шляхом [24]. У розвитку БВ бере участь кілька сотень видів мікроорганізмів, однак головну його симптоматику визначає факультативно-анаеробна грамнегативна паличка *Gardnerella vaginalis* [24, 26].

Відмінною особливістю БВ є відсутність лейкоцитів, відповідальних за запалення, або їхня невелика кількість [22, 24, 26]. Відсутність запалення у більшості пацієнток пов'язують з пригніченням реакції слизової оболонки на інфекцію внаслідок утворення біоплівки – конгломерату мікроорганізмів, які розташовані на будь-якій поверхні і клітини яких прикріплені одна до одної. Біоплівки на 60–90% складаються з *Gardnerella vaginalis*. На *Atopobium vaginae* доводиться до 40% маси біоплівки, інші бактерії в 1–15%. При цьому вміст лактобактерій знижується до – 0,1–0,001%. Результати досліджень J.L. Patterson et al. продемонстрували, що *G. vaginalis* формує біоплівку значно більш масивну, ніж інші, асоційовані з БВ, анаероби, а також володіє найбільшою здатністю до адгезії і цитотоксичності щодо клітин вагінального епітелію [24, 27].

Важливо відзначити, що *G. vaginalis* виявляють і у 30–60% жінок з нормальною мікрофлорою, що пояснюється існуванням двох форм цього мікроорганізму – розсіяною серед іншої флори і згуртованою у формі біоплівки. Розсіяну форму діагностують в осіб без БВ, які не живуть статевим життям, і вона є частиною нормальної мікрофлори. Згуртована форма спостерігається в осіб з БВ і їхніх статевих партнерів з ознаками уретриту, але не спостерігається у незайманих. Саме згуртована форма *Gardnerella vaginalis* є «диригентом» формування біоплівки, з розвитком яких пов'язують і недостатню ефективність проведеної терапії, і ризик рецидиву БВ [22, 24, 27, 28]. При цьому зазначені форми не можуть переходити одна в іншу і є самостійними формами існування бактерій [29].

**Неспецифічний (аеробний) вагініт** є полімікробним захворюванням, за якого відбувається зміна анаеробних видів лактобацил, що превалюють у нормі, на аеробні бактерії, головним чином *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, бактерії сімейства *Enterobacteriaceae*, хламідії, уреоплазми, а також їхні різні асоціації, з розвитком запальної реакції: на відміну від БВ, це захворювання є істинним запальним процесом, який нерідко асоціюється з персистенцією мікроорганізмів в ендометрії [21–23, 31, 31]. Поширеність АВ у жіночій популяції становить 5–10%, серед вагітних вона досягає 8,3–12,8%. У жінок з симптомами запальних захворювань статевого тракту АВ спостерігається у 23–30% випадків [8, 9, 32].

АВ належить до захворювань, які не є прямою загрозою здоров'ю жінки. Однак при цьому дисбіозі вагінального біотопа нижні відділи статевого тракту масивно колонізуються умовно-патогенними мікроорганізмами, які є основними збудниками гнійно-запальних захворювань органів малого таза. Такі бактерії, як *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, колиформні бактерії (*Escherichia coli*), розглядаються сучасними дослідниками як найбільш часті збудники хронічного інтраамніального інфекції, післяпологового ендометриту, післяопераційних запальних ускладнень [20, 31, 33, 34].

**Кандидозний вульвовагініт (КВВ)** належить до поширених інфекцій нижнього відділу статевого тракту, зумовлених дріжджоподібними грибами роду *Candida albicans*, а також представниками *Candida non-albicans* видів (частіше – *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*). Особливістю КВВ є:

- висока частота,
- тривалий перебіг,
- часті рецидиви,
- можливість поширення на інші органи і системи з розвитком генералізованих форм кандидозу,
- висока резистентність збудників до антимікотичних препаратів,
- труднощі проведення терапії у вагітних [35, 36].

Частота реєстрації КВВ становить 30–45% у структурі інфекційних уражень вульви і піхви. За даними дослідників, 70–75% жінок мають протягом життя хоча б один епізод КВВ, при цьому у 5–10% з них захворювання набуває рецидивного характеру. До 25 років близько 50% жінок, а до початку періоду менопаузи – близько 75% жінок мають хоча б один діагностований епізод захворювання [5, 8, 36, 37].

Провідне значення у патогенезі КВВ надають дисметаболічним розладам і дисфункції імунної системи на рівні слизової оболонки піхви, зумовленим вродженою властивістю її епітеліоцитів [22, 36, 38]. Ризик рецидивів КВВ насамперед пов'язують з формуванням біоплівкових форм *Candida* – грибкового угруповання, у якому клітини патогену прикріплені до будь-якої поверхні і / або одна до одної і замкнені у матрикс синтезованих ними позаклітинних полімерних речовин. Фактором стійкості біоплівки є слизово-полімерний шар, що виробляється відразу після адгезії і включає ліпополісахариди, протеоглікани, глікопротеїди, ендолісахариди, аналогічні речовини клітинної стінки і глікокаліксу патогену, який надає збуднику високу

стійкість до протигрибкових засобів і факторів імунного захисту [39].

Для терапії інфекційних уражень вульви і піхви використовується багато методів медикаментозної та немедикаментозної терапії з урахуванням патогенезу, клінічних проявів, даних лабораторної діагностики. Лікування має на меті досягнення антиінфекційного, протизапального і знеболювального ефекту, підвищення захисних сил організму, відновлення порушених функцій статевих органів і повторно виникаючих розладів нервової, ендокринної та інших систем організму [1, 6, 9, 20–23, 28, 31, 35].

Головне завдання лікування бактеріальних уражень вульви і піхви – виявити і за можливості усунути фактори патогенезу з урахуванням чутливості збудника до лікарських препаратів. Відповідно до оновленого Європейського (IUSTI / WHO) керівництва з ведення пацієнтів з вагінальними виділеннями (2018 р.) [40], у якості засобів першої лінії терапії неускладненого БВ рекомендується або 5–7-денний курс місцевого (або перорального) застосування метронідазолу, або 7-денний курс інтравагінального уведення кліндаміцину. Застосовуваний алгоритм залежить від особистого вибору пацієнтки з урахуванням економічної ефективності рекомендованих схем лікування при адаптації Керівництва до застосування на місцях. Як засіб альтернативної терапії БВ, рекомендується призначення тинідазолу, що підтверджено й іншими публікаціями [5, 8, 24].

Однак було продемонстровано, що навіть після успішного лікування кліндаміцином і метронідазолом у 15–30% пацієток протягом 3 міс виникає рецидив [23, 41]. Крім того, антибіотикотерапія, ліквідуючи патогенні і умовно-патогенні мікроорганізми, одночасно перешкоджає зростанню і швидкому відновленню нормальної мікрофлори піхви. Ці фактори ризику з негативним впливом на біоценоз піхви призводять до значного зменшення рівня лактобацил, що у свою чергу дозволяє розмножуватися у піхві умовно-патогенним мікроорганізмам [23, 42].

Тому протягом останніх десятиліть підходи до лікування вагінітів і вагінозів зазнали значної трансформації – від місцевих спринцювань антисептиками і системного застосування антибіотиків до місцевого використання різних комбінованих препаратів [24, 43–45]. Оскільки інфекційні захворювання статевих шляхів жінок рідко спричинює тільки один мікроорганізм, набагато частіше фахівцю доводиться мати справу зі змішаними рецидивними вагінітами, зумовленими полімікробними асоціаціями. Тому для лікування раціонально використовувати концепцію фізіологічного підходу, засновану на локальній дії комбінованих вагінальних препаратів. Перевага терапії БВ сьогодні надається засобам місцевого застосування, до складу яких входять лікарські компоненти з антианаеробною і антимікотичною дією.

Локальне лікування бактеріальних вульвовагінітів за ефективністю не поступається їхній пероральній терапії, а у низці випадків навіть перевершує таку. Так, за результатами восьми опублікованих досліджень щодо лікування БВ встановлено, що рівень бактеріологічного (88%) і клінічного (91%) вилікування, а також відсоток поліпшення (92,3%) у групах з використанням вагінальних

форм метронідазолу достовірно перевершував аналогічні показники ефективності терапії (64%, 67% і 80% відповідно) у когорті пацієток із застосуванням виключно пероральних лікарських форм препарату [46].

Особливе значення місцева терапія набуває при поєднанні локалізованих форм БВ з банальною неспецифічною або з грибовою інфекцією. Перевагами локальної терапії є:

- мінімальний ризик виникнення побічних реакцій,
- простота і зручність режиму застосування, що забезпечують високу прихильність до терапії,
- зниження фармакологічного навантаження на організм жінки,
- відсутність протипоказань (крім індивідуальної непереносимості препарату),
- можливість застосування у вагітних, жінок, які годують груддю, жінок з екстрагенітальною патологією [10, 18, 24, 45, 47].

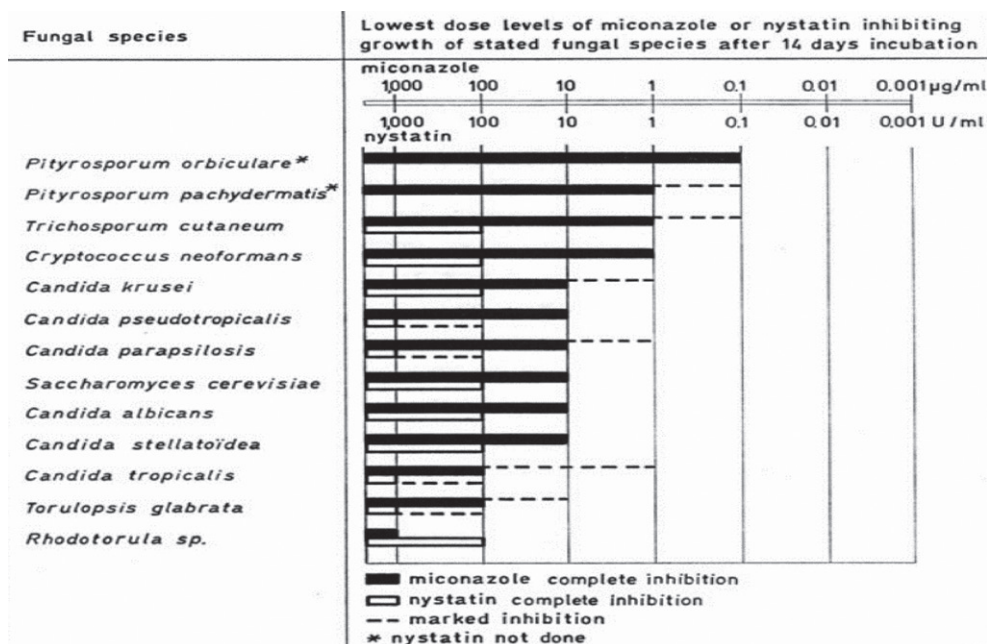
До того ж місцева терапія із застосуванням комбінованих лікарських засобів дозволяє досягти терапевтичного ефекту за наявності ко-патогенів, мікст-інфекції за рахунок розширення спектра дії у комбінації, створити високу концентрацію саме у вогнищі запалення. Це покращує вплив на штами зі зниженою чутливістю і знижує ризик розвитку резистентності мікроорганізмів [22, 23]. При цьому висока концентрація комбінованих протипатогенних лікарських засобів сприяє їхньому ефективному впливу на біоплівки патогенів, які мають знижену чутливість до антибактеріальної і протигрибкової терапії [48, 49].

Оцінювання ефективності подібних комбінованих лікарських засобів продемонструвала, що поєднання антибактеріальних і протигрибкових компонентів достовірно забезпечує меншу кількість рецидивів БВ: 52% при монотерапії проти 33% при комбінованій терапії, з оцінюванням через 104 дні після лікування [24, 50]. Отже, слід зазначити, що, згідно з даними Т.Ф. Татарчук та співавторів (2020), у 95,99% випадків захворювань на БВ і мікст-інфекцію піхви лікарі віддавали перевагу саме місцевій терапії [51].

До складу комбінованих препаратів, що застосовуються у локальній терапії інфекційних уражень вульви і піхви з урахуванням їхньої поліетіологічності, як правило, входять 5-нітроїмідазол і протигрибкові лікарські засоби (метронідазол 100 мг + міконазол 100 мг; метронідазол 500 мг + міконазол 100 мг). При цьому важливо підкреслити, що призначення метронідазолу 100 мг у складі фіксованої комбінації може виявитися недостатньо ефективним, оскільки рекомендована доза цього нітроїмідазолу, згідно з оновленими рекомендаціями з ведення пацієнтів з вагінальними виділеннями (2018 р.), становить 400–500 мг **двічі** на добу [40].

У деякі комбіновані препарати для місцевої терапії вульвовагінітів включають антибіотики широкого спектра дії, а також протизапальні засоби стероїдної структури: кліндаміцин 20 мг/г + міконазол 20 мг/г; орнідазол 500 мг + неоміцин 100 мг + міконазол 100 мг + преднізолон 3 мг; орнідазол 500 мг + неоміцин 100 мг + ністатин 100 000 ОД + преднізолон 3 мг; тернідазол 200 мг + неоміцин 100 мг + ністатин 100 000 ОД + преднізолон 3 мг; орнідазол 500 мг + неоміцин 100 мг + еконазол 100 мг + преднізолон 3 мг) [1, 6, 9, 18, 22, 23, 28, 31, 35, 41].





### Порівняльне оцінювання антимікотичної активності міконазолу і ністатину (за J.M. van Cutsem і D. Thienpont, 1972)

Однак слід підкреслити, що експертна рада IUSTI / WHO зарахувала ністатин до піхвових препаратів з обмеженою доступністю [40]. До того ж, згідно з даними J.M. van Cutsem і D. Thienpont [52], при порівнянні антимікотичної активності міконазолу і ністатину перший виявився набагато більш ефективним стосовно всіх досліджуваних видів патогенних грибів (рисунок).

Нарешті, для лікування локального запалення нижнього відділу жіночого статевого тракту топічні глюкокортикостероїди (ГКС) також не можуть вважатися препаратами вибору, оскільки справляють імуносупресивний ефект – індукують зниження імунного захисту. Імунодепресивна дія ГКС опосередковується пригнічуванням клітинного імунітету (пригнічення міграції стовбурових клітин кісткового мозку, В-лімфоцитів, взаємодії Т- і В-лімфоцитів, Т-лімфоцитопенія), а також гальмуванням фагоцитозу і перетравлювальної функції мікрофагів і макрофагів. ГКС, справляючи імунодепресивний вплив, пов'язаний з дією на різні етапи імунної відповіді, підвищують схильність організму до різних бактеріальних, грибкових, вірусних і паразитарних інфекцій. Крім того, ГКС-асоційований імунодефіцит є ключовою умовою активації вірусу папіломи людини [53, 54].

Як комбінований лікарський засіб локальної терапії інфекційних вульвовагінітів, привертає увагу сучасний препарат Нео-Пенотран® Форте (ТОВ «Зентіва Україна»), який рекомендується для місцевого лікування вагінальних інфекцій [55]. Вагінальні супозиторії Нео-Пенотран® Форте – це інноваційна двокомпонентна система, що включає 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу нітрату, які не справляють синергічних і антагоністичних ефектів, з використанням у якості супозитарної основи вітепсолу [56].

Метронідазол став родоначальником групи 5-нітроїмідазолів ще у 1960 році. Особливо цінною його властивістю є антиінфекційна активність одночасно щодо найпростіших (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*),

облігатних анаеробних бактерій (у тому числі анаеробних стрептококів), а також факультативного анаероба *Gardnerella vaginalis*. І хоча синтез нових 5-нітроїмідазолів до 1962 р. зумовив їхній поділ на специфічні препарати антимікробної, протигрибкової та протипаразитарної дії, нові препарати у тій чи іншій мірі зберегли в собі всі ефекти метронідазолу. У той самий час при подібному спектрі дії і протимікробній активності тільки для метронідазолу і тернідазолу доведена ефективність місцевого (вагінального) застосування [18, 57].

Терапевтичний ефект метронідазолу опосередковується біохімічним відновленням 5-нітрогрупи внутрішньоклітинними транспортними протеїнами патогенів. Відновлена 5-нітрогрупа, взаємодіючи з ДНК клітини мікроорганізмів, пригнічує синтез їхніх нуклеїнових кислот, що приводить до загибелі бактерій, грибів або найпростіших. Метронідазол не активний щодо аеробних бактерій і грибів, однак цей недолік у препараті Нео-Пенотран® Форте усунутий завдяки наявності у його складі міконазолу нітрату [18, 56, 58, 59].

Міконазол належить до протигрибкових засобів групи похідних імідазолу. Зв'язуючись з атомом заліза гематинової групи ферментів Р450, зокрема С14- $\alpha$ -диметилази, інактивує її, порушуючи синтез ергостеролу і сприяючи накопиченню ланостеролу, включення якого у мембрану порушує проникність клітинної стінки гриба, змінює плинність мембран клітини, яка росте, посилює фагоцитоз і в підсумку приводить до загибелі клітини патогену. Чинить фунгіцидну дію на дерматофіти (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*), дріжджові та дріжджоподібні гриби (*Candida albicans*), а також на інші патогенні гриби (*Aspergillus niger*, *Penicillium crustaceum*). До того ж міконазол чинить антибактеріальну дію, більш виражену щодо грампозитивних бактерій (стафілококи, стрептококи) і менш виражену щодо грамнегативних бактерій (кишкова паличка, синьогнійна паличка, про-

тей). Міконазолу нітрат при вагінальному призначенні не визначається у плазмі крові, що свідчить про його виключно місцеву дію [58, 60, 61].

Важливо відзначити безсумнівну перевагу застосування міконазолу і метронідазолу у формі вагінальних свічок порівняно з їхнім призначенням у формі таблеток для вагінального уведення. Як відомо, фармакологічна активність притаманна тільки вільній, розчинній формі лікарського засобу. Розчиненню і повному вивільненню активних речовин з гідрофільної матриці вагінальних таблеток передують етапи дезінтеграції, дефрагментації, в основі якого лежить взаємодія допоміжної речовини (дезінтегратора) з водою. Обсяг вагінального вмісту для цієї мети недостатній, тому при застосуванні вагінальної таблетки її необхідно рясно змочити [62].

В основі вивільнення активних інгредієнтів з вагінального супозиторія лежить інша властивість: плавлення при температурі тіла. Інакше кажучи, вагінальні супозиторії (на ліпофільній / дифільній основі) розплавляються під дією температури тіла, за рахунок чого досягаються біоадгезія і подальше розчинення діючої речовини.

Основні відмінності цих двох лікарських форм представлені у таблиці.

Звичайні вагінальні таблетки містять кілька типів допоміжних компонентів, що володіють властивостями наповнювача, дезінтегратора (розпушувача), гліанта, лубрикатора. Навпаки, кількість інгредієнтів основи супозиторіїв, як правило, включає 1–2 позиції (вітепсол, масло какао, супоцир), які не впливають на значення рН [62].

Важливо підкреслити оптимальне поєднання доз активних компонентів. Підвищення змісту метронідазолу у складі препарату Нео-Пенотран® Форте у 7 разів порівняно з препаратом, що містить метронідазол 100 мг + міконазол 100 мг, значно посилює його протимікробну активність без збільшення ризику розвитку системних реакцій, позаяк біодоступність метронідазолу при інтравагінальному введенні становить 20% порівняно з пероральним вживанням. При використанні супозиторіїв Нео-Пенотран® Форте практично вся кількість (близько 89%) метронідазолу залишається у місці введення, мінімізуючи можливість виникнення системних побічних ефектів, що є позитивним фактом при лікуванні вагінітів під час вагітності [63].

Особливістю свічок Нео-Пенотран® Форте є наявність у їхньому складі у якості ексципієнта (допоміжної речовини) вітепсолу – дифільної супозиторної основи,

що представляє собою штучну композицію, яка володіє ліпофільними і гідрофільними властивостями і містить поверхнево-активні речовини. Вітепсол ідеально підходить для створення комбінованих вагінальних препаратів, позаяк дозволяє адаптувати властивості основи під потреби різних за хімічною природою активних сполук, зокрема метронідазол + міконазол.

Співвідношення гідрофільних і ліпофільних наповнювачів у складі вітепсолу визначає температуру його плавлення, яка становить 33,5–35,5 °С, що може свідчити про більш виражені біоадгезивні властивості цієї супозиторної основи, її здатності швидше плавитися з вивільненням активних речовин. Крім цього, такі властивості супозиторіїв Нео-Пенотран® Форте, як еластичність, м'якість і здатність до зволоження слизової оболонки, що визначаються вітепсомом, впливають на прихильність пацієнток до терапії, що дозволяє використовувати їх у жінок навіть у період менопаузи [62, 64].

Комбінація метронідазолу і міконазолу препарату Нео-Пенотран® Форте, який застосовують у пацієнток з інфекційно-запальною акушерсько-гінекологічною патологією, зарекомендувала себе як засіб з високою клінічною ефективністю. Проведення багатоцентрових досліджень використання Нео-Пенотран® Форте у клінічній практиці, спрямованих на з'ясування його ефективності при лікуванні КВВ, БВ і трихомоніазу, продемонструвало його сильну протимікробну, проти-протозойну і протигрибкову дію.

Так, частота клінічного лікування при семиденній терапії 104 пацієнток з клінічним / мікробіологічними діагнозом вагініту становила 96,6% при КВВ, 98,1% – при БВ, 97,3% – при трихомонадному вагініті і 98,5% – при змішаних вагінальних інфекціях. Частота мікробіологічного лікування становила 89,8%, 96,2%, 100%, 91,7% для кожного виду інфекції відповідно. Під час оцінювання переносимості лікування Нео-Пенотран® Форте виявлені невеликі місцеві побічні реакції (печіння у піхві) лише у 2 пацієнток у перші 2 дні терапії. Ці скарги зникли спонтанно і не потребували проведення ніяких додаткових лікувальних заходів [56, 62, 65].

Групою учених під керівництвом J.R. Schwebke у рандомізованому пілотному дослідженні з ранжируванням доз оцінювалася ефективність вагінальної форми препарату, що містить 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу нітрату, який застосовували щодня протягом 7 днів під час лікування вагініту. У дослідженні взяли участь 92 жінки з БВ і КВВ. Клінічна ефективність становила

Таблиця 1

**Порівняльний аналіз фармацевтичних і фармакологічних властивостей вагінальних таблеток і супозиторіїв (за А.С. Духаніним і співавт., 2019)**

Властивості	Вагінальні супозиторії	Вагінальні таблетки
Структура	Порошково-масляна	Порошково-водяниста
Необхідність змочування перед уведенням	Ні	Так
Ступінь адгезії до слизової оболонки	Високий (++++)	Помірний (++)
Біоадгезивний ефект	Виразений	Відсутній
Склад допоміжних компонентів	1–2 компоненти	Багаточисельний
Можливість використання при атрофічному вагініті	Так	Ні
Перцептивна характеристика	Уведення комфортне	Можливе печіння

87,7%, у той час як, за даними лабораторної діагностики при мікроскопії та визначення культури *C. albicans*, ефективність становила 81,8% і 73,9% відповідно. Ефективність терапії БВ була оцінена у 75%, при цьому, за даними бактеріологічного дослідження, у 63,6% жінок після санації піхви культуру *Gardnerella vaginalis* не визначали. Побічних ефектів пацієнтки не відзначали.

Отже, комбінація 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу при одноразовому щоденному застосуванні виявилася ефективною у лікуванні найбільш поширених причин вагініту [66]. Згідно з даними Т.Ф. Тарчук та співавторів (2020), висока бактеріологічна (93,50%) і клінічна (86,9%) ефективність терапії БВ і вагінальних мікст-інфекцій комбінованим препаратом метронідазол 750 мг / міконазол 200 мг дозволяє рекомендувати його як препарат вибору [51].

Дослідження В.О. Біцадзе і Л.С. Радецької (2016) встановило дуже низьку частоту рецидивування після лікування БВ на тлі використання препарату Нео-Пенотран® Форте у вагітних [67]. Автори пов'язують це з тим, що метронідазол, певно, не викликає пригнічення нормальної лактобактеріальної флори. Крім того, слід підкреслити, що експертна рада IUSTI / WHO на сьогодні рекомендує використання саме інтравагінального метронідазолу у якості найкращого методу лікування персистувального і рецидивного БВ [40]. При цьому комплексний склад препарату перешкоджає виникненню КВВ після лікування БВ, що, за даними дослідників, відзначається досить часто при використанні однокомпонентних препаратів [68, 69].

Так, відмітною особливістю міконазолу є його здатність блокувати перехід представників сімейства *Candida* з дріжджової форми в агресивну, вірулентну гіфальну форму і порушувати утворення біоплівки внаслідок активації синтезу фарнезолу [70, 71]. На тлі застосування препарату відзначалося дуже швидке досягнення клінічної ефективності, тобто суб'єктивне зникнення неприємних симптомів у пацієнок ще до закінчення повного курсу терапії, що сприяє їхній прихильності до лікування та проходження курсу до кінця.

Отримані дані свідчать про те, що своєчасне й ефективне лікування вагітних (з II триместра) з БВ і КВВ препаратом Нео-Пенотран® Форте запобігає несприятливим наслідкам вагітності та знижує ризик передчасних пологів, пов'язаний з вагінальною інфекцією [67].

Отже, застосування вагінальних свічок Нео-Пенотран® Форте є високоефективним і безпечним методом терапії найбільш поширених видів вагінітів, у тому числі з II триместра вагітності. Важливо підкреслити, що найнебезпечнішим періодом для застосування переважної більшості лікарських засобів, причому і хімічного, і натурального походження, вважається I триместр вагітності (перші 12 гестаційних тижнів), коли у плода закладаються всі органи і системи. Саме на цьому терміні плід вважається найбільш уразливим для будь-яких хімічних і лікарських речовин [72].

Особливе значення має можливість негайного призначення Нео-Пенотран® Форте у разі виявлення початкових клінічних проявів вагініту незалежно від виду збудника і форми інфекції (моно- або змішаної), оскільки немає необхідності чекати результатів мікро-

біологічного дослідження для підбору етіотропного лікування. До того ж не останню роль відіграють постійна доступність препарату в аптечній мережі та прийнятна для більшості пацієнтів вартість курсу лікування.

Для топічних лікарських форм метронідазолу, у тому числі вагінальних супозиторіїв Нео-Пенотран® Форте, оптимальним визнано лікувальний курс тривалістю не менше 7 днів [56, 60, 63, 65, 67].

У той самий час особливе місце в ієрархії комбінованих засобів місцевої терапії інфекційних вульвовагінітів посідає препарат Гайномакс (ТОВ «Зентіва Україна») [73]. Обидва активні компоненти препарату Гайномакс (тинідазол і тіоконазол) використовуються у якості першої лінії лікування змішаних вагінітів (БВ, кандидозний, трихомонадний вагініт). Гайномакс відіграє важливу роль у лікуванні цих вагінітів через можливість негайної терапії будь-якого або навіть усіх трьох типів змішаних вагінітів і / або неперифікованих форм. Важливою додатковою перевагою Гайномакса слід визнати антимікотичну дію, яке дозволяє запобігати розвитку кандидозних вагінітів після закінчення лікування [62, 74].

Тіоконазол поєднує в собі протигрибкову дію щодо дерматофітів *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, а також дріжджових і дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*albicans* і *non-albicans*) з антибактеріальною дією щодо грампозитивних бактерій *Staphylococcus* і *Streptococcus*. Важливо відзначити, що бактеріцидна дія тіоконазолу поєднує в собі пригнічення біосинтезу ергостеролу з прямим пошкодженням клітинної мембрани, що, з точки зору фармакології і мікробіології, є важливою перевагою. Наведені дані корелюють і з клінічними результатами: триденний режим терапії тіоконазолом значно перевершував за ефективністю 3- і 6-денні режими з використанням інших імідазолів [24].

Тинідазол – протипротозойний препарат з протимікробною дією. Активний щодо *T. vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а також чинить бактерицидну дію щодо анаеробних мікроорганізмів. Тинідазол має перевагу перед метронідазолом при лікуванні БВ, оскільки володіє кращим фармакокінетичним профілем (більш тривалий період напіввиведення) і більш широким спектром антибактеріальної активності [75]. Важливою перевагою тинідазолу слід визнати відсутність впливу на лактофлору, навіть у високих разових дозах (до 2 г) [76, 77].

Клінічні дослідження і подальші мета-аналізи продемонстрували, що терапія препаратом Гайномакс значно підвищувала шанси клінічного лікування БВ – у 20 разів, а також мікробіологічного лікування БВ – у 16 разів [78]. Подібні позитивні результати відзначені при терапії Гайномаксом і ВВК, і трихомоніазу. Ці дослідження підтвердили, що терапевтична ефективність 3- і 7-денних курсів терапії Гайномаксом зіставна. При цьому дуже важливо, що короткі курси кращі, тому що підвищують прихильність до лікування.

Під час аналізу даних щодо дотримання рекомендацій лікаря пацієнтками було встановлено, що при терапії вульвовагінальної інфекції до 4-го дня відбувалося збільшення кількості відмов від уведення супозиторіїв, і в цілому 54% жінок не завершують запропонованого лікування [24]. Тому саме триденні курси при зістав-



ній ефективності мають перевагу, що підтверджується і клінічними дослідженнями, а також знижують ризик розвитку антибіотикорезистентності.

Гайномакс ефективний при триденному режимі вживання, що забезпечує йому додаткові переваги як при рутинному лікуванні БВ і вульвовагінальних інфекцій, так і при проведенні профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень у хірургічній гінекології [24, 74, 78].

Отже, комбіновані препарати Нео-Пенотран® Форте і Гайномакс володіють високим профілем безпеки, який зумовлений унікальними особливостями фармакокінетики і фармакодинаміки їхніх складових. Це визначає переваги у швидкості бактерицидної дії перед іншими антибактеріальними і антимікотичними засобами. Дані препарати мають високу ефективність при локальному лікуванні БВ і вульвовагінальних інфекцій, яка досягає при окремих нозологіях 98,5%.

### Відомості про авторів

**Мамчур Віталій Йосипович** – Кафедра фармакології та клінічної фармакології Дніпропетровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9; тел.: (056) 766-48-48

**Дронов Сергій Миколайович** – Кафедра фармакології та клінічної фармакології Дніпропетровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9; тел.: (056) 766-48-48

### Information about the authors

**Mamchur Vitaly I.** – Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Dnipropetrovsk State Medical University, 49044, Dnipro, 9 Volodymyr Vernadskii Str.; tel.: (056) 766-48-48

**Dronov Sergiy M.** – Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Dnipropetrovsk State Medical University, 49044, Dnipro, 9 Volodymyr Vernadskii Str.; tel.: (056) 766-48-48

### Сведения об авторах

**Мамчур Виталий Иосифович** – Кафедра фармакологии и клинической фармакологии Днепропетровского государственного медицинского университета, 49044, г. Днепр, ул. Владимира Вернадского, 9; тел.: (056) 766-48-48

**Дронов Сергей Николаевич** – Кафедра фармакологии и клинической фармакологии Днепропетровского государственного медицинского университета, 49044, г. Днепр, ул. Владимира Вернадского, 9; тел.: (056) 766-48-48

### ПОСИЛАННЯ

- Gychka N.M., Shcherba E.A., Lastovetskaia L.D. Inflammatory diseases of the pelvic organs: modern ideas about the etiology, principles of diagnosis and treatment. *Woman's health*. 2020;2(148):7-14.
- Vovk I.B., Kornatska A.H., Trokhymovych O.V. Early reproductive losses: the role of infectious and inflammatory diseases. *Medical aspects of women's health*. 2017;1(105):11-7.
- Kosei N.V. Modern principles of treatment of inflammatory diseases of the female genital organs. *Reproductive endocrinology*. 2013;1(9):78-85.
- Ivanova M.A., Romanova O.V., Liutsko V.V., Vorobev M.V. The prevalence of sexually transmitted infections, depending on the social status of the population. *Problems of social hygiene, health care and medical history*. 2018;26(2):103-6.
- Dikke G.B. Pathological vaginal discharge: diagnosis and treatment. *Doctor. Ru*. 2018;6(150):26-9.
- Tiutiunnik V.L., Veresova A.A., Sirotkina E.A., Kan N.E. Inflammatory diseases of the pelvic organs: basic principles of therapy. *Medical advice*. 2018;12:160-3.
- Eisinger RW, Erbeling E, Fauci AS. Refocusing Research on Sexually Transmitted Infections. *J Infect Dis*. 2020;222(9):1432-34.
- Krakhotkin D.V. 33rd European Congress of the International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI-Europe): A Urologist's Perspective. *Urology Bulletin*. 2019;7(4):69-76.
- Pestrikova T.I.U., Iurasov I.V., Iurasova E.A. Inflammatory diseases of the pelvic organs: current trends in diagnosis and therapy (literature review). *Gynecology*. 2018;20(6):35-41.
- Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;245:143-8.
- Montalto GJ. Sexually Transmitted Infections: Prevention, Diagnosis, and Treatment in Primary Care. *Pediatr Ann*. 2019;48(9):e370-e375.
- Alessio C, Nyirjesy P. Management of Resistant Trichomoniasis. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(9):31.
- Kissinger P, Muzny CA. Treatment recommendations for trichomoniasis in women. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):20-1.
- Meites E, Gaydos CA, Hobbs MM, Kissinger P, Nyirjesy P, Schwabke JR, et al. A Review of Evidence-Based Care of Symptomatic Trichomoniasis and Asymptomatic Trichomonas vaginalis Infections. *Clin Infect Dis*. 2015;61 Suppl 8(Suppl 8):S837-48.
- Unanian A.L., Kossovich Iu.M. Modern approaches to the treatment of patients with chronic endometritis. *Archives of Obstetrics and Gynecology*. V.F.Snegireva. 2016;3(3):141-8.
- Fichorova RN, Morrison CS, Chen PL, Yamamoto HS, Govender Y, Junaid D, et al. Aberrant cervical innate immunity predicts onset of dysbiosis and sexually transmitted infections in women of reproductive age. *PLoS One*. 2020;15(1):e0224359.
- Dikke G.B. Polymicrobial associations in the etiology of inflammatory diseases of the genital organs in women. *obstetrics and gynecology*. 2017;6:151-8.
- Mamchur V.I., Dronov S.N. Terzhinan through the eyes of a pharmacologist: an innovative approach to the treatment of vaginitis of various origins. *Medical aspects of a woman's health*. 2015;9(95):50-7.
- Savicheva A.M., Spasibova E.V. The effect of the combined preparation Terzhinan® on microorganisms isolated from the urogenital tract of women. *In vitro experience. Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(5):21-6.
- Radzinskii V.E., Ordians I.M., Pobedinskaja O.S., Zykov E.V. Experience of using the drug Polygynax in the treatment of vulvovaginitis caused by aerobic and mixed microflora. *Woman's health*. 2016;10(116):45-8.
- Bardova K.O. Possible ways to correct disorders in nonspecific vulvovaginitis. *Clinical immunology. Allergy. Infectology*. 2016;7(96):23-6.
- Khomiak N.V., Mamchur V.I. Vaginitis: Possibilities and Benefits of Combined Local Therapy. *Medical aspects of women's health*. 2019;4/5:46-53.
- Potapov V.A. Local therapy is a modern trend in the treatment of vaginal infections. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016;5(31):68-72.



# НЕО-ПЕНОТРАН®

## ФОРТЕ

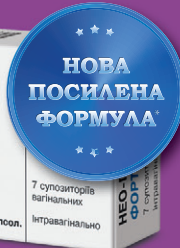
Ефективна терапія гострих та рецидивуючих вагінальних інфекцій у відповідності з міжнародними рекомендаціями<sup>1</sup>



Зручний режим та низький рівень резистентності<sup>3</sup>

Оптимальний вибір при рецидивуючих інфекціях<sup>1</sup>

Сприяє збереженню нормальної мікрофлори піхви (не впливає на лактобактерії)<sup>4</sup>



**Література:** 1. №4(48)/вересень 2019 WWW.REPRODUCT-ENDO.COM / WWW.REPRODUCT-ENDO.COM.UA ISSN 2309-411 Європейське керівництво щодо ведення пацієнтів з вагінальними виділеннями міжнародного союзу проти інфекцій, які передаються статевим шляхом/BOO3 (2018) Jackie Sherratt, Janet Wilson, Gilbert Donders, Werner Mendling, J rgen Skov Jensen. 2. Інструкція для медичного застосування по препарату Гайномакс. 3. Eigi RH, Austin MN, Meyn LA, Krohn MA, Hillier SL. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(4):1124-1129. doi:10.1016/j.ajog.2004.05.033. 4. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Князева Т.П. Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения // РМЖ. 2018. № 2(1). С. 48-53.

**Коротка інформація щодо медичного застосування препарату НЕО-ПЕНОТРАН® ФОРТЕ супозиторіїв вагінальних.** Склад: діючі речовини: метронідазол та нікитинілу нітрат; 1 супозиторій містить 750 мг метронідазолу та 200 мг нікитинілу нітрату; допоміжна речовина: вітеспол. **Показання:** для лікування кандидозних вульвовагінітів, спричинених *Candida albicans*, бактеріальних вагінозів, спричинених анаеробними бактеріями та *Gardnerella vaginalis*, трихомонадних вагінітів, спричинених *Trichomonas vaginalis*, та змішаних вагінальних інфекцій. **Спосіб застосування та дози:** по 1 супозиторію вагінально слід вводити глибоко у піхву на ніч протягом 7 днів. При рецидивах захворювання або вагінітах, резистентних до іншого лікування, препарат Нео-Пенотран® Форте слід застосовувати протягом 14 днів. Не рекомендується застосовувати Нео-Пенотран® Форте в період менструації через зниження ефективності препарату і можливість деяких ускладнень при введенні. **Форма випуску:** супозиторії вагінальні. **Упаковка:** одна упаковка містить 7 супозиторіїв вагінальних. **Виробник:** Ембіл Фармацевтікал Ко. Лтд., Туреччина/Embil Pharmaceutical Co. Ltd., Turkey. Інформація в цьому матеріалі призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Лікарський засіб має протипоказання. **Інформація в цьому матеріалі призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Лікарський засіб має протипоказання.** Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. \* Нова посилена формула у порівнянні з препаратом Нео-Пенотран

# ГАЙНОМАКС

Санація піхви всього за три дні<sup>2</sup>



Унікальний склад

Короткий курс терапії

Не містить стероїдів — не порушує імунітет



**Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ГАЙНОМАКС супозиторіїв вагінальних.** Склад: діючі речовини: тіконазолу 100 мг та нікитинілу нітрату 150 мг; допоміжна речовина: вітеспол. **Показання:** для лікування кандидозного вульвовагініту, викликаного збудниками родини *Candida albicans*, бактеріального вагінозу, викликаного збудниками родини *Gardnerella vaginalis* та анаеробними бактеріями, трихомонадного вагініту, викликаного *Trichomonas vaginalis*, а також вагініту, викликаного змішаною інфекцією. **Спосіб застосування та дози:** тільки для інтравагінального застосування. ГАЙНОМАКС слід вводити глибоко у піхву у положенні лежачи. Вводити на ніч перед сном по 1 супозиторію протягом 7 днів. Альтернативна схема: застосовувати по 1 супозиторію двічі на добу протягом 3 днів. Не ковтати та не вводити в інші місця. Діти. Дітям не застосовувати. **Форма випуску:** супозиторії вагінальні. **Упаковка:** одна упаковка містить 7 супозиторіїв вагінальних. **Виробник:** Ембіл Фармацевтікал Ко. Лтд., Туреччина/Embil Pharmaceutical Co. Ltd., Turkey. Інформація в цьому матеріалі призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

ТОВ «ЗЕНТИВА УКРАЇНА»,  
02002, м. Київ, Броварський проспект, 5и,  
тел./факс: (044) 517 75 00

ZENTIVA

24. Khrianin A.A., Knorring G.Iu. Modern concepts of bacterial vaginosis. *Gynecology*. 2021;23(1):37-42.
25. Coleman JS, Gaydos CA. Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol*. 2018;56(9):e00342-18.
26. Muzny CA, Schwebke JR. Gardnerella vaginalis: Still a Prime Suspect in the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15(2):130-5.
27. Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginalis relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology (Reading)*. 2010;156(Pt 2):392-9.
28. Berezovskaia E.S., Makarov I.O., Gombeg M.A., Borovkova E.I., Chulkova E.A., Arakelian L.A. Biofilms for bacterial vaginosis. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2013;2:34-6.
29. Swidsinski A, Doerffel Y, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Verstraelen H, Vanechoutte M, Lemm V, Schilling J, Mendling W. Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;70(4):256-63.
30. Wang C, Fan A, Li H, Yan Y, Qi W, Wang Y, Han C, Xue F. Vaginal bacterial profiles of aerobic vaginitis: a case-control study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;96(4):114981.
31. Sonthalia S, Aggarwal P, Das S, Sharma P, Sharma R, Singh S. Aerobic vaginitis - An underdiagnosed cause of vaginal discharge - Narrative review. *Int J STD AIDS*. 2020;31(11):1018-27.
32. Han C, Li H, Han L, Wang C, Yan Y, Qi W, Fan A, Wang Y, Xue F. Aerobic vaginitis in late pregnancy and outcomes of pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(2):233-9.
33. Rakhmatulina M.R. Aerobic vaginitis. *Pharmateca: «Clinical guidelines» series*. 2017;1:1-9.
34. Kaambo E, Africa C, Chambuso R, Passmore JS. Vaginal Microbiomes Associated With Aerobic Vaginitis and Bacterial Vaginosis. *Front Public Health*. 2018;6:78.
35. Tikhomirov A.L., Sarsaniia S.I. Clinical examples of effective therapy for vulvovaginal candidiasis. *Breast cancer. Mother and child*. 2019;2(2):155-9.
36. Rakhmatulina M.R. Urogenital candidiasis. *Pharmateca: series «Clinical guidelines 2017;1:26-32*.
37. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautema-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):e339-e347.
38. Willems HME, Ahmed SS, Liu J, Xu Z, Peters BM. Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(1):27.
39. Rodríguez-Cerdeira C, Gregorio MC, Molares-Vila A, López-Barcenas A, Fabrocini G, Bardhi B, Sinani A, et al. Biofilms and vulvovaginal candidiasis. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019;174:110-25.
40. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258-72.
41. Kuznetsova I.V. Diagnostics and therapy of mixed and recurrent vulvovaginal infections. *Medical alphabet*. 2019;3(25):29-36.
42. Mediannikova I.V. Evaluation of the effectiveness of immunocorrective therapy for colpitis and cervicitis. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2008;7(3):43-7.
43. Khrianin A.A., Reshetnikov O.V. Bacterial vaginosis. A new paradigm. *Obstetrics and gynecology*. 2016;4:130-6.
44. Phillips NA. Recurrent Bacterial Vaginosis: A Recurrent Clinical Dilemma. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019;28(9):1179.
45. Tomás M, Palmeira-de-Oliveira A, Simões S, Martínez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R. Bacterial vaginosis: Standard treatments and alternative strategies. *Int J Pharm*. 2020;587:119659.
46. Ozyurt E, Toykulyeva MB, Danilyans IL, Morton O, Baktir G. Efficacy of 7-day treatment with metronidazole+miconazole (Neo-Penotran) - a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;74(1):35-43.
47. Paladine HL, Desai UA. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2018;97(5):321-29.
48. Khrianin A.A., Knorring G.Iu. Modern concepts of microorganism biofilms. *Pharmateca*. 2020;6:34-42.
49. Muzny CA, Laniewski P, Schwebke JR, Herbst-Kralovetz MM. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(1):59-65.
50. Paul M, Leibovici L. Combination antimicrobial treatment versus monotherapy: the contribution of meta-analyses. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(2):277-93.
51. Tatarchuk T.F., Kulagina L.V., Petrova G.A., Radchenko V.V., Shaverska V.V., Sorokina A.M., Smirnova O.V. Vaginal discharge syndrome. Problem with many unknowns. *Reproductive endocrinology*. 2020;3(53):102-8.
52. Van Cutsem JM, Thienpont D. Miconazole, a broad-spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. *Chemotherapy*. 1972;17(6):392-404.
53. Dubchak A.E., Milevskii A.V. Modern methods of treatment of inflammatory diseases of the cervix in women of reproductive age. *Literature review. Reproductive endocrinology*. 2018;1(39):16-20.
54. Tatarchuk T.F. Evolution of treatment and diagnostic tactics for vaginal discharge syndrome. *Health of Ukraine, thematic issue «Gynecology»*. 2017;4(28):12-3.
55. Neo-Penotran Forte (Neo-Penotran® Forte). Registration certificate UA / 5477/01/01, Annex 3 to the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 2295 від 11.11.2020. [Internet]. Available from: [http://optima-ukraine.com.ua/uploads/5/27235-dn\\_2595\\_11\\_11\\_2020\\_dod\\_3.pdf](http://optima-ukraine.com.ua/uploads/5/27235-dn_2595_11_11_2020_dod_3.pdf).
56. Instruction MH NEO-PENOTRAN® FORTE, vaginal suppositories, Alvogen Pharma Trading Europe. © Compendium. Date added: 01.04.2021 [Internet]. Available from: <https://compendium.com.ua/info/220383/neo-penotran-sup-sup-forte/>.
57. Borovkova E.I. Modern standards for the treatment of sexually transmitted infections. *Medical advice*. 2014;11:84-9.
58. Dobrokhotova Iu.Eh., Ivanova I.I. The use of a combination of metronidazole and miconazole in the correction of vaginal dysbiosis. *Breast cancer. Mother and child*. 2018;1:82-7.
59. Instructions MZ METRONIDAZOLE vaginal suppositories 0.1 g, Monfarm PAO. © Compendium. Date added: 29.04.2021. [Internet]. Available from: <https://compendium.com.ua/info/166663/metronidazol/>.
60. Markova Eh.A. The effectiveness of the vaginal form of a combination of metronidazole and miconazole nitrate for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Breast cancer. Mother and child*. 2020;3:205-10.
61. Instruction MH MYKONAZOL-DARNITSA cream 20 mg / g, Darnitsa PJSC © Compendium. Date added: 08.04.2021. [Internet]. Available from: <https://compendium.com.ua/info/82726/mikonazol-darnitsa/>.
62. Dukhanin A.S., Semioshina O.E. Rational choice of a vaginal drug: the role of the dosage form. *Breast cancer. Mother and child*. 2019;2(4):314-20.
63. Nemchenko O.I., Terekhova Iu.B. Use of the drug Neo-Penotran® forte for the treatment of urogenital infections during pregnancy. *Gynecology*. 2010;12(3):12-5.
64. Zaveri T, Primrose RJ, Surapaneni L, Ziegler GR, Hayes JE. Firmness Perception Influences Women's Preferences for Vaginal Suppositories. *Pharmaceutics*. 2014;6(3):512-29.
65. Shimanovskii N.L. New opportunities for local effective treatment of mixed vaginal infections using the drug «Neo-Penotran» (500 mg of metronidazole and 100 mg of miconazole nitrate). *Gynecology*. 2003;5(2):77-80.
66. Schwebke JR, Lensing SY, Sobel J. Intravaginal metronidazole/miconazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. *Sex Transm Dis*. 2013;40(9):710-4.
67. Bitsadze V.O., Radetskaia L.S. Experience of using a topical combined preparation containing metronidazole and miconazole for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in pregnant women. *Gynecology*. 2016;18(6):56-60.
68. Tibaldi C, Cappello N, Latino MA, Polaro G, Masuelli G, Cavallo F, Benedetto C. Maternal risk factors for abnormal vaginal flora during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;133(1):89-93.
69. Farr A, Kiss H, Hagmann M, Machal S, Holzer I, Kueronya V, Husslein PW, Petricevic L. Role of Lactobacillus Species in the Intermediate Vaginal Flora in Early Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144181.
70. Khrianin A.A., Knorring G.Iu. Modern concepts of microorganism biofilms. *Pharmateca*. 2020;6:34-42.
71. Francois I.E., Cammue B., Borgers M. et al. Azoles: mode of antifungal action and resistance development. Effect of miconazole on endogenous reactive oxygen species production in *Candida albicans*. *Anti-Infective Agents in Med. Chem*. 2006; 5:3-13.
72. Reshetko O.V., Lutsevich K.A., Klimchenko N.I. Pharmacological safety during pregnancy: principles of teratogenesis and teratogenicity of drugs. *Pediatric Pharmacology*. 2016;13(2):105-15.
73. Instruction MZ GAYNOMAX vaginal suppositories 250 mg, Alvogen Pharma Trading Europe. © Compendium. Date added: 08.04.2021 [Internet]. Available from: <https://compendium.com.ua/info/326550/gajnomaks/>.
74. Katkova N.I.U., Guseva O.I., Kachalina O.V. and Other. Treatment of vaginitis during pregnancy. *obstetrics and gynecology*. 2020;4:190-4.
75. Raja IM, Basavareddy A, Mukherjee D, Meher BR. Randomized, double-blind, comparative study of oral metronidazole and tinidazole in treatment of bacterial vaginosis. *Indian J Pharmacol*. 2016;48(6):654-8.
76. Macklaim JM, Clemente JC, Knight R, Gloor GB, Reid G. Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:27799.
77. Kovachev S, Vatcheva-Dobrevskri R. Efficacy of combined 5-nitroimidazole and probiotic therapy of bacterial vaginosis: randomized open trial. *Akush Ginekol (Sofia, Bulgarian)*. 2013;52(3):19-26.
78. Torshin I.I.U., Apollikhina I.A., Baranov I.I. et al. Efficacy and safety of the combination of tinidazole and thioconazole in the treatment of vaginal infections. *obstetrics and gynecology*. 2020;4:214-22.

Стаття надійшла до редакції 24.05.2021