

Рекомендована д.м.н., професором Н.М.Кононенко

УДК 615.454.1:618.15-002:615.282

## ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СТВОРЕННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО КРЕМУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВАГІНІТУ

К.В.Дроговоз

Національний фармацевтичний університет

**Встановлено, що серед досліджуваних препаратів найбільшу лікувальну дію виявляв комбінований крем клівазол. Під впливом клівазолу у тварин спостерігали більш швидку регресію патологічних проявів вагініту, а саме зменшення гіперемії, набряку, зникнення ерозивних дефектів слизової оболонки піхви. Повна епітелізація у разі використання комбінованого крему наставала на одну добу раніше, ніж під впливом почергового введення препаратів порівняння. Отримані результати можуть бути підґрунтям для подальшого вивчення новоствореного комбінованого крему для місцевого лікування бактеріального вагініту та за рахунок цього оптимізації існуючих схем лікування.**

В акушерсько-гінекологічній практиці найбільш частим генітальним захворюванням є неспецифічний вагініт [3, 7]. На це захворювання страждає кожна п'ята пацієнтка. За останнє десятиріччя погляди на етіологію та патогенез неспецифічного вагініту піддалися значній трансформації. Замість грампозитивної флори перше місце зайняли грамнегативні анаероби (протей, синьогнійна паличка, ентеробактерії, клебсієла) та спостерігається зниження імунобіологічного бар'єру організму [1, 2]. Мікробні асоціації за сучасних умов є стійкими до системного лікування традиційними антибактеріальними препаратами (стрептоміцином, тетрацикліном, метронідазолом) [5, 6, 9]. Для місцевого лікування хворих з неспецифічним вагінітом у теперішній час успішно застосовують топікальні лікарські форми з антибіотиками та протигрибковими препаратами [4, 5]. Тому при мікст-вагінітах, виходячи з їх епідеміології, «ідеальним» препаратом, який відповідає доказовим стандартам медицини, є місцева лікарська форма, яка містить препарат з антианаеробною активністю: антибіотик (кліндаміцин або хлорамфенікол або інші) та протигрибковий компонент (міконазол, кетоконазол та інші).

Крем «Клівазол», який містить кліндаміцин та міконазол, був створений під керівництвом проф. М.О.Ляпунова в ДНЦЛЗ (м. Харків) для місцевого застосування при неспецифічних вагінітах. Його переваги завдяки складовим кліндаміцину та міконазолу виявляються у наступному: зручність використання (в одній лікарській формі); широкий спектр дії, в тому числі на анаеробну мікрофлору; безпосередня дія на збудника у піхві; мінімальна резорбтивна дія (мінімальний ризик системної побічної дії); відсутність

(або незначна наявність) резистентної мікрофлори до даних препаратів; швидка елімінація патогенної флори; можливість потенціювання один одного компонентами крему.

### Матеріали та методи

Даний комбінований крем був досліджений *in vivo* на моделі травматично-бактеріального вагініту у щурів [5, 12, 11]. Для проведення експерименту було використано 32 білі нелінійні самки щурів масою 170-200 г, яких було поділено на 4 групи по 8 тварин у кожній: 1 група – інтактний контроль (здорові самки), 2 – контрольна патологія (неліковані щури з травматично-бактеріальним вагінітом), 3 – тварини, яким на фоні патології вводили клівазол, 4 – щури, яких лікували референтними препаратами (кліндаміцином та міконазолом). Усі препарати вводили інтравагінально у лікувальному режимі: один раз на день з 6-го дня експерименту протягом 6 діб. Референтні препарати вводили почергово з інтервалом 15 хв між введеннями. Оцінювали макроскопічні показники стану слизової оболонки піхви: наявність гіперемії, набряку, ерозивних уражень тощо.

### Результати та їх обговорення

Симптоми вагініту в залежності від важкості запального процесу та характеру збудника можуть бути різноманітними: місцеві прояви на слизовій піхві (гіперемія, набряк, ерозії) та системні (лейкоцитоз, ШОЕ) [7, 13, 14].

Одним з інформативних показників вагініту є зміни у ділянці *locus morbi*, тобто на слизовій піхві. Протягом експерименту встановлено, що при макроскопічному огляді піхви щурів з групи інтактного контролю не спостерігалось ніяких дефектів слизової оболонки піхви (СОП) (табл. 1).

У групі тварин з модельною патологією були дефекти СОП у вигляді ерозій, що супроводжувалися у всіх тварин вираженою гіперемією СОП. При макроскопічному дослідженні ці зміни були знайдені у 100% тварин з 2-го дня дослідження. Так, у нелікованих щурів з 2-го на 4-ий день дослідження показник гіперемії СОП збільшився в 2 рази. Найбільшої величини цей показник сягнув на 6-7-у добу експерименту. З восьмого дня модельної патології цей показник запалення почав зменшуватись і тільки на 11-й день спостереження СОП мала такий колір, як на 2-й день модельної патології (1 бал).

Зміни даного показника, що характеризує запалення СОП, у щурів, яких лікували клівазолом, відрізнялися від аналогічного показника тварин групи

Таблиця 1

Вплив клівазолу, кліндаміцину та міконазолу на показник гіперемії слизової оболонки піхви на моделі травматично-інфекційного вагініту у щурів (n=8)

Дні досліджу	Група тварин / Сума балів Me (LQ;UQ)			
	інтактний контроль	контрольна патологія	клівазол	кліндаміцин/ міконазол
1-й	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
2-й	0 (0;0)	1,0 (1,0; 1,0) <sup>1</sup>	0,5 (0,0; 1,0) <sup>1,2</sup>	1,0 (0,5; 1,0) <sup>1</sup>
3-й	0 (0;0)	1,0 (1,0; 1,5) <sup>1</sup>	2,0 (1,0; 1,5) <sup>1</sup>	1,0 (1,0; 1,5) <sup>1</sup>
4-й	0 (0;0)	2,0 (2,0;3,0) <sup>1</sup>	2,0(1,0;2,0) <sup>1</sup>	2,0 (2,0;2,5) <sup>1</sup>
5-й	0 (0;0)	2,5 (2,0;3,0) <sup>1</sup>	2,0 (2,0;2,5) <sup>1</sup>	2,5 (2,0;3,0) <sup>1</sup>
Початок лікування				
6-й	0 (0;0)	3,0 (3,0;3,0) <sup>1</sup>	3,0 (3,0;3,0) <sup>1</sup>	3,0 (3,0;3,0) <sup>1</sup>
7-й	0 (0;0)	3,0 (2,0;3,0) <sup>1</sup>	3,0 (2,5;3,0) <sup>1</sup>	3,0 (3,0;3,0) <sup>1</sup>
8-й	0 (0;0)	2,0 (2,0;2,0) <sup>1</sup>	2,0 (2,0;2,0) <sup>1</sup>	2,0 (2,0;2,0) <sup>1</sup>
9-й	0 (0;0)	2,0 (1,5;2,0) <sup>1</sup>	1,5 (1,0;2,0) <sup>1,2</sup>	2,0 (1,5;2,0) <sup>1</sup>
10-й	0 (0;0)	2,0 (1,0;2,0) <sup>1</sup>	1,0 (1,0;1,0) <sup>1,2</sup>	1,0 (1,0;1,0) <sup>1,2</sup>
11-й	0 (0;0)	1,0 (0,5;1,0) <sup>1</sup>	0,0 (0,0;0,0) <sup>2</sup>	0,0 (0,0;1,0) <sup>2</sup>
12-й	0 (0;0)	0,0 (0,0;0,5)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)

Примітки (тут та в табл. 2, 3): n – кількість тварин у групі; <sup>1</sup> – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ); <sup>2</sup> – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ); <sup>3</sup> – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин, які отримували референтні препарати ( $p \leq 0,05$ ).

контрольної патології. Інтенсивність гіперемії на 5-й та 6-й день лікування (10-й – 11-й день досліджу) у 2 рази була меншою, ніж у нелікованих щурів. Крім того, якщо гіперемія СОП у нелікованих щурів зникла тільки на 12-й день досліджу, то у щурів, яких лікували клівазолом, аналогічні зміни СОП були на 11-й день (табл. 1).

Аналіз результатів показника гіперемії у щурів, яких лікували референтними препаратами, показав, що на 1-й – 4-й день лікування він не відрізнявся від аналогічного показника щурів контрольної патології. Тільки на 5-й та 6-й день лікування гіперемія СОП у щурів у досліджах з референтними препаратами проявлялась таким чином, як і у щурів, яких лікували клівазолом (табл. 1).

Таким чином, порівняльний аналіз такого прояву патологічного процесу як гіперемія у інтактних тварин, щурів контрольної патології та тих, яких лікували, показав, що крем клівазол та референтні препарати достовірно зменшують такий прояв вагініту як гіперемія. Однак для клівазолу така дія проявляється на один день раніше, ніж у референтних препаратів: гіперемія СОП почала зменшуватись вже на 9-ий день досліджу під дією клівазолу, а під дією референтних препаратів – тільки на 10-й день. Статистичний аналіз підтвердив даний висновок: вищевиявлені негативні зміни стану СОП у нелікованих щурів з вагінітом протягом 11 днів досліджу були статистично достовірні відносно тварин інтактного контролю. Аналогічна достовірність тільки позитивного впливу клівазолу спостерігалась на 9, 10, та 11-й день досліджу відносно показників гіперемії щурів з вагінітом, тоді як у досліді з референтними препаратами статистично достовірне зменшення показника гіперемії

було тільки на 10-й та 11-й дні спостереження. Останнє пов'язано з тим, що до складу крему клівазол входять формоутворюючі речовини, які сприяють його лікувальній дії, а вдало підібране співвідношення міконазолу та кліндаміцину сприяє потенціюванню їх лікувальної дії. Статистичної різниці позитивних змін показника гіперемії під впливом клівазолу та референтних препаратів не було протягом всіх днів лікування щурів (табл. 1).

Результати подальшого макроскопічного дослідження слизової оболонки вагіни щурів з вагінітом показали, що механічне та бактеріальне пошкодження її слизової оболонки викликали набряк та ерозію у всіх щурів контрольної патології (табл. 2-3). Як набряк, так і ділянки ерозивного ураження СОП почали з'являтися на другий день моделювання патології. На 3-5 день патології ці показники збільшилися в 2 та 2,5 рази. Динаміка зростання значень набряку та ерозії була аналогічна показникам гіперемії як за часом, так і за значенням: на 6 день досліджу всі три показники (гіперемія, набряк, кількість ерозій) мали однакове, збільшене у 3 рази значення. Спонтанне зменшення цих показників запально-ерозивного процесу СОП почалося з 7-8 дня досліджу, а на 11 день спостереження ці показники зменшилися в 2 рази та були відсутні на 12 день досліджу у нелікованих щурів (табл. 2-3).

При порівнянні впливу досліджуваних препаратів на показники набряку та ерозії потрібно зазначити, що їх лікувальна дія на ці показники вагініту була неоднаковою. Так, крем клівазол достовірно зменшував показники набряку та ерозії з третього дня його застосування (8 день досліджу) як відносно показників контрольної патології, так і досліджу з референт-

Вплив клівазолу, кліндаміцину та міконазолу на показник набряку слизової оболонки піхви на моделі травматично-інфекційного вагініту у щурів (n=8)

Дні дослідження	Група тварин / Сума балів <i>Me (LQ;UQ)</i>			
	інтактний контроль	контрольна патологія	клівазол	кліндаміцин/міконазол
1-й	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
2-й	0 (0;0)	1,0 (1,0;1,0) <sup>1</sup>	0,0 (0,0;0,0) <sup>2,3</sup>	1,0 (0,5;1,0) <sup>1</sup>
3-й	0 (0;0)	2,0 (1,0;2,0) <sup>1</sup>	1,0 (1,0;1,0) <sup>1,2</sup>	1,0 (1,0;1,5) <sup>1</sup>
4-й	0 (0;0)	2,0 (2,0;3,0) <sup>1</sup>	2,0(2,0;2,0) <sup>1</sup>	2,0 (2,0;2,5) <sup>1</sup>
5-й	0 (0;0)	2,5 (2,0;3,0) <sup>1</sup>	3,0 (2,0;3,0) <sup>1</sup>	2,5 (2,0;3,0) <sup>1</sup>
Початок лікування				
6-й	0 (0;0)	3,0 (2,0;3,0) <sup>1</sup>	3,0 (2,0;3,0) <sup>1</sup>	3,0 (3,0;3,0) <sup>1</sup>
7-й	0 (0;0)	2,0 (2,0;2,0) <sup>1</sup>	2,0 (1,5;2,0) <sup>1,3</sup>	3,0 (2,5;3,0) <sup>1</sup>
8-й	0 (0;0)	2,0 (1,5;2,0) <sup>1</sup>	1,0 (1,0;1,5) <sup>1,2,3</sup>	2,0 (2,0;2,0) <sup>1</sup>
9-й	0 (0;0)	2,0 (1,0;2,0) <sup>1</sup>	1,0 (0,5;1,0) <sup>1,2,3</sup>	2,0 (1,0;2,0) <sup>1,2</sup>
10-й	0 (0;0)	2,0 (1,0;2,0) <sup>1</sup>	0,0 (0,0;0,0) <sup>1,2,3</sup>	1,0 (1,0;1,0) <sup>1,2</sup>
11-й	0 (0;0)	1,0 (0,5;1,0) <sup>1</sup>	0,0 (0,0;0,0) <sup>1,2</sup>	0,0 (0,0;1,0) <sup>1,2</sup>
12-й	0 (0;0)	0,0 (0,0;0,5)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)

ними препаратами. Ця тенденція зберігалася протягом всіх днів лікування клівазолом (8, 9, 10 дні дослідження). На 10-й день у жодної самки, яку лікували клівазолом, не було набряку та ерозій, тоді як у нелікованих тварин на 10-й та 11-й день дослідження ще були такі порушення СОП (табл. 2).

Введення препаратів порівняння теж призводило до покращення стану СОП тварин. Однак ступінь впливу останніх відрізнявся від дії клівазолу. Так, якщо на десятий день дослідження лікування препаратом «Клівазол» набряків та ерозій у щурів практично не було, то під дією препаратів порівняння набряк і кількість ерозій знижувалися тільки на 30%. На 11-

12-й дні експерименту дія референтних препаратів не відрізнялася від дії клівазолу, так як показники набряку та ерозій у двох групах щурів (яких лікували клівазолом і референтними препаратами) були однакові та дорівнювали показникам інтактного контролю (табл. 3).

На відміну від клівазолу позитивна дія препаратів порівняння на показники набряку та ерозій почалася не з 7-го дня дослідження, як під дією клівазолу, а з 9-го дня. На 10-й день спостереження, коли у щурів, яких лікували клівазолом, не було набряку та ерозій, у тварин, які отримували референтні препарати, аналізовані показники патології ще спостерігалися,

Таблиця 3

Вплив клівазолу, кліндаміцину та міконазолу на показник ерозій слизової оболонки вагіни на моделі травматично-інфекційного вагініту у щурів (n=8)

Дні дослідження	Група тварин / Сума балів <i>Me (LQ;UQ)</i>			
	інтактний контроль	контрольна патологія	клівазол	кліндаміцин/міконазол
1-й	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
2-й	0 (0;0)	1,0 (1,0;1,0) <sup>1</sup>	0,0 (0,0;0,0) <sup>2,3</sup>	0,5 (0,0;1,0) <sup>1,2</sup>
3-й	0 (0;0)	2,0 (1,0;2,0) <sup>1</sup>	1,0 (1,0;1,0) <sup>1,2</sup>	1,0 (1,0;1,5) <sup>1,2</sup>
4-й	0 (0;0)	2,0 (2,0;3,0) <sup>1</sup>	2,0(2,0;2,0) <sup>1</sup>	2,0 (2,0;2,5) <sup>1</sup>
5-й	0 (0;0)	2,5 (2,0;3,0) <sup>1</sup>	2,5 (2,0;3,0) <sup>1</sup>	2,0 (2,0;3,0) <sup>1</sup>
Початок лікування				
6-й	0 (0;0)	3,0 (3,0;3,0) <sup>1</sup>	3,0 (2,5;3,0) <sup>1</sup>	3,0 (3,0;3,0) <sup>1</sup>
7-й	0 (0;0)	3,0 (2,0;3,0) <sup>1</sup>	2,0 (2,0;2,0) <sup>1,2,3</sup>	3,0 (2,5;3,0) <sup>1</sup>
8-й	0 (0;0)	2,0 (2,0;2,0) <sup>1</sup>	1,0 (1,5;1,0) <sup>1,2,3</sup>	2,0 (2,0;2,0) <sup>1</sup>
9-й	0 (0;0)	2,0 (1,5;2,0) <sup>1</sup>	1,0 (1,0;1,0) <sup>1,2,3</sup>	1,5 (1,0;2,0) <sup>1,2</sup>
10-й	0 (0;0)	2,0 (1,0;2,0) <sup>1</sup>	0,0 (0,0;1,0) <sup>2,3</sup>	1,0 (1,0;1,0) <sup>1,2</sup>
11-й	0 (0;0)	1,0 (0,5;1,0) <sup>1</sup>	0,0 (0,0;0,0) <sup>2</sup>	0,0 (0,0;0,5) <sup>2</sup>
12-й	0 (0;0)	0,0 (0,0;0,5)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)

хоча зменшилися на 50% по відношенню до показників шурів з групи контрольної патології (табл. 2-3).

#### ВИСНОВКИ

Всі досліджувані препарати проявляли лікувальний ефект, однак крем клівазол починав діяти швидше (з 2-го дня), а відповідно відновлення нормального стану СОП під дією даного крему відбувалося теж на два дні скоріше, ніж під дією референтних препаратів.

Порівнюючи вплив досліджуваних препаратів на проаналізовані показники модельної патології, слід відмітити, що під дією клівазолу скоріше зникають набряк та ерозії, ніж гіперемія. Тоді як дія референтних препаратів на всі показники вагініту була однаковою. Результати даного дослідження є підґрунтям для подальшого вивчення новоствореного комбінованого крему з метою оптимізації лікування бактеріальних вагінітів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Анкирская А.С. // *Клин. микробиол. и антимикроб. тер.* – 2000. – Т. 2 (17). – С. 12-14.
2. Буданов П.В. // *Вопросы гинекол., акушерства и перинатол.* – 2005. – №4. – С. 13-16.
3. Кира Е.Ф. *Бактериальный вагиноз.* – С.-Пб.: Невалюкс, 2001 – 364с.
4. Кира Е.Ф., Муслимова С.З. // *Акушерство и гинекол.* – 2008. – №1. – С. 3-6.
5. *Методы экспериментального изучения БАВ на моделях вульвовагинита: Метод. рекоменд.* – К.: Авиценна, 2003. – 19 с.
6. Орлова В.С., Набережнев Ю.И. // *Рос. вестник акушерства и гинекол.* – 2007. – №4. – С. 36-39.
7. Саидова Р.А. // *Рус. мед. журн.* – 2003. – №11-12. – С. 737-739.
8. Серов В.Н., Шаповаленко С.А. // *Вопросы гинекол., акушерства и перинатол.* – 2004. – №3-4. – С. 27-31.
9. Beghin B., Bernaille J., Bruhat M.-A. et al. // *Репродуктивное здоровье женщины.* – 2008. – №3 (37). – С. 70-74.
10. Lamont R.F., Taylor-Robinson D. // *BJOG.* – 2010. – Vol. 117, №1. – P. 119-120.
11. Linhares I.M., Giraldo P.C., Baracat E.C. // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2010. – Vol. 56, №3. – P. 370-374.
12. Petersen E.E. *Infections in Obstetrics and Gynecology: Textbook and Atlas.* – New York: Thieme, 2006. – 260 p.
13. Reid G., Hammond J.A. // *Can. Fam. Physician.* – 2005. – Vol. 51. – P. 1487-1493.
14. Robert I.J. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1995. – Vol. 102, №2. – P. 92-94.
15. Romanik M., Wojciechowska-Wieja A., Martirosian G. // *Ginekol. Pol.* – 2007. – Vol. 78, №6. – P. 488-491.
16. Stein G.T., Christensen S.L., Mummaw N.L., Soper D.E. // *Ann. Pharmacother.* – 1993. – Vol. 28, №2. – P. 483-487.
17. Stoll P., Dallenbach G. *Cytology in Gynecological Practice: an atlas of phase – contrast microscopy.* – Berlin: Heidelberg, 1997. – P. 432-435.
18. Quan M. // *Postgrad. Med.* – 2010. – Vol. 122, №6. – P. 117-127.

УДК 615.454.1:618.15-002:615.282

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО КРЕМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВАГИНИТА

Е.В.Дроговоз

Установлено, что среди исследуемых препаратов наибольшее лечебное действие проявил комбинированный крем клівазол. Под воздействием клівазола у животных наблюдали более быструю регрессию патологических проявлений вагинита, а именно уменьшение гиперемии, отека, исчезновение эрозивных дефектов слизистой оболочки влагалища. Полная эпителизация в случае использования комбинированного крема наступала на одни сутки раньше, чем под воздействием поочередного введения препаратов сравнения. Полученные результаты могут быть основанием для дальнейшего изучения созданного комбинированного крема для местного лечения бактериального вагинита и за счет этого оптимизации существующих схем лечения.

UDC 615.454.1:618.15-002:615.282

PHARMACOLOGICAL SUBSTANTIATION OF CREATING A NEW COMBINED CREAM FOR TREATMENT OF NONSPECIFIC VAGINITIS

K.V.Drogovoz

It has been found that among the medicines studied the combined cream Klivazol showed the greatest therapeutic effect. Under the influence of Klivazol a more rapid regression of pathological symptoms of vaginitis, namely reduction of congestion, edema, disappearance of erosive defects in the vaginal mucosa, was observed in animals. The complete epithelialization in the case of using the combined cream occurred one day earlier than under the influence of the alternating administration of reference medicines. The results obtained can be the basis for further study of the combined cream created for topical treatment of bacterial vaginitis, and therefore, for optimization of the existing treatment regimens.