

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Под редакцией
профессора Е.В. Ших



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

АНТИСЕПТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БЕРЕМЕННЫХ

В течение нескольких последних десятилетий антисептики применяются при лечении вагинальных инфекций. Они обладают антибактериальной активностью по отношению к широкому спектру бактерий, действуя в результате неспецифического разрушения их клеточной мембраны.

Бактериальный вагиноз — самая частая разновидность дисбиоза влагалища и один из самых распространенных и зачастую ошибочных поводов к назначению антибиотикотерапии [1, 2].

Разработанная стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г. в качестве одного из приоритетных направлений по борьбе с антибиотикорезистентностью указывает на необходимость рационального использования противомикробных препаратов, химических (антисептиков) и биологических средств [3].

Антибиотики отличаются от антисептиков тем, что способны воздействовать на микроорганизмы и убивать их внутри органов и тканей человека: они применяются при развитии внутренних воспалений, вызванных бактериями или грибами. Антисептики имеют похожее действие, но эффективны только при непосредственном контакте с местом воспаления, поэтому используются для обеззараживания открытых ран, дезинфекции инструментов и в некоторых других случаях.

Основными антисептиками для лечения бактериального вагиноза у беременных женщин являются: деквалиния хлорид, повидон йодид, хлоргексидин, аскорбиновая кислота [4].

Антисептики характеризуются контактным поверхностно-активным механизмом действия, они изменяют физико-химические свойства бактериальных структур — коагуляцию белков, окисление липидов, «сшивки» наружных компонентов мембран и протеогликана. Местное использование антисептика в виде интравагинального пути

введения при бактериальном вагинозе фактически соответствует введению препарата непосредственно в очаг инфекции и обеспечивает быстрое начало действия ЛС. При проведении местной терапии антисептиками практически отсутствует системное действие на организм, что обеспечивает минимальный риск развития побочных реакций и возможность безопасного применения у больных с экстрагенитальной патологией, которая изменяет всасывание, метаболизм и экскрецию ЛС (заболевания ЖКТ, печени, почек).

Сравнительная характеристика антисептиков, наиболее часто используемых в терапии бактериального вагиноза у беременных, приведена в табл. 3.1 [5–7].

Таблица 3.1

Сравнительная характеристика антисептиков, применяемых для санации нижних отделов половых путей у беременных

Международное непатентованное название (МНН)	Хлоргексидин (Гексикон®)	Деквалиния хлорид (Флуомизин ^А)	Повидон-йод (Бетадин ^А)
Спектр действия	Простейшие, грамположительные и грамотрицательные бактерии, вирусы, в том числе: <i>Treponema pallidum</i> , <i>Chlamidia spp.</i> , <i>Ureaplasma spp.</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Herpes virus</i>	Грамположительные бактерии <i>Streptococcus spp.</i> , включая (β-гемолитические стрептококки групп А и В), <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Listeria spp.</i> ; анаэробы <i>Peptostreptococcus</i> (группы D), грибы рода <i>Candida</i> (<i>Candida tropicalis</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Candida glabrata</i>), грамотрицательные бактерии <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , простейшие (<i>Trichomonas vaginalis</i>)	Грамположительные и грамотрицательные бактерии (в том числе кишечная палочка, золотистый стафилококк), <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>chlamydiae</i> , микоплазмы, простейшие (в том числе трихомонады), вирусы (в том числе вирус герпеса и ВИЧ), грибы (например, рода <i>Candida</i>) и споры. Не действует на <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

Окончание табл. 3.1

Международное непатентованное название (МНН)	Хлоргексидин (Гексикон®)	Деквалиния хлорид (Флуомизин [^])	Повидон-йод (Бетадин [^])
Сохраняет функциональную активность лактобацилл	Да	Нет	Нет
Разрешен к применению во всех триместрах беременности	Да	Да	Не применяют с III месяца беременности
Побочные эффекты	Аллергические реакции, зуд, проходящие после отмены препарата	Местные реакции раздражения (эрозии), зуд, жжение, гиперемия слизистой влагалища	Зуд, гиперемия, реакции повышенной чувствительности
Ограничения, противопоказания	Гиперчувствительность к компонентам препарата	Вспомогательные вещества иногда не полностью растворяются во влагалище, что не сказывается на эффективности. В редких случаях, при чрезмерной сухости влагалища, есть вероятность, что таблетка останется нерастворенной	Нарушение функции щитовидной железы; аденома щитовидной железы; герпетический дерматит Дюринга; одновременное применение радиоактивного йода
Наличие лекарственного препарата в перечне ЖНВЛП	Да	Нет	Нет

Согласно клиническим рекомендациям [8], для лечения вульвовагинальных инфекций и при необходимости лечебной санации половых путей или предоперационной подготовки к вмешательству трансвагинальным хирургическим доступом к органам малого таза целесообразно выбирать препараты, сохраняющие функциональную активность лактобактерий. Таким свойством обладает хлоргексидин, который эффективно элиминирует грамположительные и грамотрицательные условно-патогенные микроорганизмы, специфические инфекты, в частности *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, вирусы герпеса. Вместе с тем хлоргексидин

практически не нарушает функциональную активность лактобацилл, что крайне важно, так как санация половых путей — это первый этап терапии, а второй этап заключается в восстановлении пула нормальной лактофлоры с помощью органических кислот (например, препаратов молочной кислоты, аскорбиновой кислоты для интравагинального применения), пребиотических и/или пробиотических средств.

Восстановление нормальной микрофлоры влагалища является конечной целью любой терапии, назначаемой при патологических выделениях из влагалища. Именно молочная кислота создает максимально физиологические условия влагалищной среды и способствует быстрому восстановлению собственных лактобактерий, а также регулирует местный иммунитет и оказывает специфическое противомикробное и противовирусное действие. Фемилекс[▲] содержит лечебную дозировку молочной кислоты 100 мг, выпускается в форме вагинальных суппозиториях, применяется по 1 суппозиторию в течение 10 дней. Может быть рекомендован пациентке на любом сроке беременности и в период грудного вскармливания. В клинических исследованиях при бактериальном вагинозе была показана эффективность как монотерапии препаратом Фемилекс[▲] (93,9%), так и комбинации Гексикона[®] и Фемилекса[▲] (96,4%). В исследовании *in vitro* при использовании молочной кислоты наблюдалась более выраженная активация роста количества лактобактерий и в 2 раза большая антибактериальная активность в отношении условно-патогенных бактерий и грибов *C. albicans* по сравнению с пробиотиками.

Литература

1. Гомберг М.А. Использование молочной кислоты для нормализации микрофлоры влагалища // Акушерство и гинекология. № 9, 2013. С. 113–117.
2. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н., Гамирова Е.В., Довлетханова Э.Р., Душкина Е.А., Байрамова Г.Р., Трофимов Д.Ю., Донников А.Е. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. № 7, 2012. С. 59–67.
3. Кира Е.Ф., Рыбальченко О.В., Орлова О.Г., Коршакова Н.Ю. Изучение активности молочной кислоты *in vitro* и ее значение для клинической практики в лечении инфекций влагалища // Акушерство и гинекология. № 11, 2017. С. 84–91. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.11.84-91>
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фемилекс РУ ЛП 001689 – 040517 от 04.05.17

На правах рекламы

В настоящее время наблюдаются повышенный интерес к исследованию роли биопленок в этиопатогенезе гинекологических инфекций и, как следствие, поиск фармакологических агентов, способных разрушать

био пленку, включая антисептики, ДНКазы, соединения пептидной структуры (синтетический полимер поли-L-лизин, антимикробные пептиды ретроциклин и субтилозин). Среди антисептиков способностью разрушать био пленку обладают октенидин и хлоргексидин [9, 10].

Хлоргексидин не оказывает влияния на устойчивость к антибиотикам [11]. За 60 лет применения и научных исследований хлоргексидина (Гексикон®) достоверных доказательств появления хлоргексидин-резистентных микроорганизмов не получено. Повышение устойчивости микроорганизмов к бактерицидному эффекту хлоргексидина напрямую зависит от используемых доз препарата. Субмаксимальные низкие концентрации хлоргексидина повышают риск формирования резистентности. Как показывают исследования, использование хлоргексидина в диапазоне разовых доз (0,2–2 мг) может обусловить появлению штаммов микроорганизмов, для которых минимальная подавляющая концентрация выше по сравнению с исходными значениями. В этом отношении хлоргексидин в разовой дозе 8 и 16 мг [в форме суппозиторий и вагинальных таблеток препарата хлоргексидин (Гексикон®) соответственно] имеет преимущества по сравнению с низкодозовыми формами.

Дополнительным фактором, обеспечивающим высокую эффективность антисептиков при использовании в виде интравагинальных суппозиторий, в том числе хлоргексидина (Гексикон®), служит полиэтиленоксидная свечная основа (98% ПЭО-1500 и 2% ПЭО-400 — водорастворимые производные полимеризации окиси этилена). Полиэтиленоксидная основа при температуре тела человека растекается по слизистой оболочке влагалища и обеспечивает равномерное распределение активного вещества. В силу своей гидрофильности субстанция хорошо адсорбирует патологические выделения, способствует очищению слизистой оболочки половых путей и проникновению хлоргексидина в ткани как «delivery system» — система доставки. Био пленки, которые рассматриваются как избирательно фильтрующие системы, оказались более проницаемы для активных веществ в комплексе с ПЭО, чем для препаратов, не обладающих свойством проникать в гидрофильный био пленочный матрикс [12].

По мнению В.Е. Радзинского, выбор идеального препарата, рекомендуемого для санации влагалища перед гинекологическими операциями и для лечения вагинальных инфекций у беременных, основывается на ряде требований: широкий спектр действия, в то же время не нарушающий функциональную активность лактобацилл, хорошая переносимость и возможность применения во всех триместрах беременности [1]. Препаратом, соответствующим данным

требованиям, является Гексикон[®], представленный в виде вагинальных суппозиторий и таблеток, содержащих 16 мг хлоргексидина биглюконата [2]. Гексикон[®] обладает широким спектром противомикробного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных условно-патогенных микроорганизмов, специфических инфектов, простейших и вирусов. И что очень важно, Гексикон[®] не нарушает функциональную активность лактобактерий и рекомендован к применению на любом сроке беременности. В клинических исследованиях была показана высокая эффективность и безопасность Гексикона[®] в лечении бактериального вагиноза. Клиническое и микробиологическое выздоровление наступило у 93,5% женщин, получавших лечение по поводу бактериального вагиноза в I триместре беременности [3].

Литература

1. Радзинский В.Е. Клинические лекции. Диагностика и коррекция нарушений влагалищного биоценоза в программах подготовки к родоразрешению и гинекологическими операциями. Медиабюро StatusPraesens. 2011: 13.
2. Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. Электрон. Текстовые дан. М.: Группа компаний РЛС, 2012.— Режим доступа: <http://rlsnet.ru/>, свободный.
3. Карапетян Т.Э. Бактериальный вагиноз в первом триместре беременности. Эффективная фармакотерапия. 2011, Август; 3: 16–21.

На правах рекламы

В отличие от низкомолекулярных гипертонических систем (10% NaCl, 20% раствор сахара) осмотический эффект ПЭО сохраняется гораздо дольше — в течение 15–20 ч, что в 4–5 раз превышает время действия гипертонических растворов.

На сегодняшний день можно сформулировать критерии выбора препарата для лечения бактериального вагиноза, вагинита и цервицита, «идеального» препарата для санации влагалища перед гинекологическими операциями и для лечения инфекций нижних отделов половых путей у беременных:

- в состав препарата не должны входить антибиотики (во избежание формирования антибиотикорезистентности в рамках общего правила как можно реже назначать антибиотики);
- предпочтение следует отдать местному лечению антисептиками с применением терапевтических (а не субтерапевтических) доз в лекарственной форме, обеспечивающей проникновение активного вещества в биопленки;
- широкая антибактериальная и противовирусная активность препарата;

- сохранение функциональной активности лактобацилл и их биологического цикла;
- возможность применения во всех триместрах беременности с минимальными побочными эффектами для матери и плода;
- сохранение эффективности в присутствии таких биологически активных сред, как кровь и гной.

Депантол® (декспантенол 100 мг + хлоргексидин 16 мг) — единственный комбинированный препарат с антисептическим и регенерирующим действием для местного лечения и профилактики вагинальных инфекций различной этиологии [1]. Хлоргексидин оказывает бактерицидный эффект в отношении широкого спектра возбудителей: простейших, грамположительных и грамотрицательных бактерий, возбудителей ИППП, дрожжей и при этом не оказывает негативного влияния на лактобактерии. Декспантенол® стимулирует регенерацию слизистых оболочек, оказывает противовоспалительное [2] и иммуномодулирующее действие. В исследовании *in vitro* Депантол® показал высокую эффективность в отношении стрептококка группы В, выделенного из урогенитального тракта беременных женщин [3], что делает возможным его применение у беременных с целью снижения неонатального инфицирования стрептококком группы В. Согласно результатам клинического исследования, назначение Депантола® беременным с вагинитами, способствует существенному уменьшению риска возникновения травм мягких тканей родовых путей [4]. Депантол® разрешен к применению на любом сроке беременности и в период лактации. Применяется по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 7–10 дней.

Литература

1. <http://www.grls.rosminzdrav.ru> на 10.08.2018 года. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Депантол.
2. Comparative trial of 5% dexpanthenol in water-in-oil formulation with 1% hydrocortisone ointment in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study. Udompataikul M, Limpa-o-vart D. J Drugs Dermatol. 2012 Mar; 11(3): 366–374.
3. Савичева А.М., Спасибова Е.В., Шалепо К.В. Исследование чувствительности *Streptococcus agalactiae*, выделенных из урогенитального тракта, к действующим веществам, входящим в состав препарата «Депантол». Российский вестник акушера-гинеколога. №6. 2017: 96–100. DOI:10.17116/rosakush201717696–100
4. Селихова М.С., Вдовин С.В., Абабекян Н.В. Возможности снижения родового травматизма у женщин из группы высокого риска по возникновению травм мягких тканей родовых путей. Акушерство и Гинекология. № 11. 2016: 124–130.

На правах рекламы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Макаров И.О., Гомберг М.А., Боровкова Е.И. и др. Бактериальный вагиноз: состояние изученности проблемы // Акушерство, гинекология, репродукция. 2013. Т. 7, № 4. С. 20–24.
2. Allsworth J.E., Peipert J.F. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001–2004 national health and nutrition examination survey data // *Obstet Gynecol.* 2007. Vol. 109. P. 114–120.
3. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации до 2030 года. Распоряжение правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р.
4. Прилепская В.Н., Мирзабалаева А.К., Кира Е.Ф., Гомберг М.А., Аполихина И.А., Байрамова Г.Ф. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин». М., 2013.
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гексикон (ОАО «НИЖФАРМ»).
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Флуомизин (Medinova Ltd., Switzerland для ООО «Инвар», Россия).
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бетадин (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»).
8. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол. Утвержден Протоколом №4 П-16 Президиума Правления Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) от 28 июня 2016 года.
9. Cantas L., Shah S.Q.A., Cavaco L.M. et al. A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota // *Front. Microbiol.* 2013. Vol. 4. P. 1–14.
10. Савичева А.М., Шипицына Е.В., Воробьева Н.Е. Инфекционные заболевания влагалища и современные подходы к их диагностике и лечению // *Акушерство и гинекология.* 2016. № 2. С. 120–126.
11. Ohlsson A., Shah V.S., Stade B.C. Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection // *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Dec. Vol. 14, № 12. CD003520.
12. Чеботарь И.В., Паршиков В.В. Исследование действия антимикотических препаратов на биопленки, сформированные грибами рода *Candida* // *Акушерство и гинекология.* 2013. № 5. С. 98–102.