

© Коллектив авторов, 2020

И.А. АПОЛИХИНА<sup>1,2</sup>, А.С. САИДОВА<sup>1</sup>, И.А. КУЛИКОВ<sup>1,2</sup>, И.И. БАРАНОВ<sup>1</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ (МЕТРОНИДАЗОЛ + ХЛОРАМФЕНИКОЛ + НАТАМИЦИН + ГИДРОКОРТИЗОНА АЦЕТАТ) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАГИНИТОВ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

*Неспецифический вагинит (НВ) – крайне распространенная проблема, особенно в популяции женщин фертильного возраста, имеющая большую медико-социальную значимость. Представляется необходимым изучение возможностей применения для лечения НВ новых комбинированных топических препаратов отечественного производства, которые бы по эффективности, безопасности и удобству применения не уступали или превосходили зарубежные аналоги.*

*Цель. Изучение эффективности и безопасности препарата «Тарджиформ» в двух параллельных группах у 360 женщин в возрасте от 18 до 45 лет с клиническим диагнозом вагинита в острой стадии, уточненным лабораторно. Была поставлена задача – оценить частоту полного выздоровления в исследуемой группе через 14 дней после завершения лечения. Продолжительность терапии в обеих группах составила 10 дней.*

*Материалы и методы. В 2017–2018 гг. в Российской Федерации было проведено открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препаратов «Тарджиформ», суппозитории вагинальные» (ОАО «Авексима», Россия) и «Тержинан», таблетки вагинальные» («Лаборатории Бушара-Рекордати», Франция) в лечении вагинитов различной этиологии.*

*Результаты. Исследование показывает, что эффективность отечественного препарата «Тарджиформ» по ряду весьма важных показателей, непосредственно влияющих на качество жизни пациенток, не ниже (отсутствие боли у 98,3%, жжения – у 97,8% и зуда – у 98,9% у пациенток группы «Тарджиформ» и 98,3%, 97,8% и 95,4% у пациенток группы «Тержинан»), а скорость исчезновения симптомов «боль» и «жжение» – 4,3 и 4,8 дня – статистически значимо выше, чем у пациенток, получавших «Тержинан» (5,6 и 5,8 дня).*

*Результаты исследования позволяют рекомендовать препарат «Тарджиформ» для терапии вагинитов различной этиологии женщинам фертильного возраста в качестве эффективного и безопасного средства, удобного для самостоятельного применения.*

**Ключевые слова:** неспецифический вагинит, клиническое исследование, «Тарджиформ».

**Вклад авторов.** Аполихина И.А.: главный исследователь, координатор и разработчик дизайна исследования; Саидова А.С., Куликов И.А.: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Баранов И.И.: обзор публикаций по теме статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Статья написана по результатам клинического исследования [http://grls.rosminzdrav.ru/CiPermissionReg.aspx?PermYear=0&DateInc=&NumInc=&DateBeg=&DateEnd=&Protocol=&RegNm=&Statement=&ProtoNum=&idCIState mentCh=&Qualifier=&CiPhase=&RangeOfApp=&Torg=%d0%a2%d0%90%d0%a0%d0%96%d0%98%d0%a4%d0%9e%d0%a0% d0%a2&LFDos=&Producer=&Researcher=&sponsorCountry=&MedBaseCount=&CiType=&PatientCount=&OrgDocOut=2& Status=&NotInReg=0&All=0&PageSize=8&order=date\\_perm&orderType=desc&pagenum=1](http://grls.rosminzdrav.ru/CiPermissionReg.aspx?PermYear=0&DateInc=&NumInc=&DateBeg=&DateEnd=&Protocol=&RegNm=&Statement=&ProtoNum=&idCIState mentCh=&Qualifier=&CiPhase=&RangeOfApp=&Torg=%d0%a2%d0%90%d0%a0%d0%96%d0%98%d0%a4%d0%9e%d0%a0% d0%a2&LFDos=&Producer=&Researcher=&sponsorCountry=&MedBaseCount=&CiType=&PatientCount=&OrgDocOut=2& Status=&NotInReg=0&All=0&PageSize=8&order=date_perm&orderType=desc&pagenum=1).

Данное исследование было осуществлено при поддержке ОАО «Авексима».

Авторы выражают глубокую благодарность всем врачам-исследователям, участвовавшим в данной работе: д.м.н., проф. Буяновой С.Н., д.м.н., проф. Зайдиной Я.З., д.м.н., проф. Гурской Т.Ю., д.м.н. Василюк В.Б., к.м.н. Григорян Ф.М., к.м.н. Манько М.В., к.м.н. Бабунашвили Е.Л., к.м.н. Горенковой О.С., к.м.н. Стольниковой И.И., к.м.н., проф. Дуб Н.В., к.м.н. Мельниковой Е.В., к.м.н. Евсееву А.А., Горбуновой Е.А., Османовой С.Р., Чернышовой Л.В., Докуевой Р.С.-Э., Новиковой А.В., Сергеевой С.Ф., Кручинной Е.В., Жуковой Н.В., Трухачевой М.И., Черновой А.Б., Байбаковой Ю.А., Тихоновой Е.Н., Исаковой С.Г., Остаповой Е.Н., Домбровской В.М., Дедковой В.А., Фетисовой Т.Ю., Браге Р.И., Жуковой А.Е., Виноградовой Е.И., Гриневу И.А., Александрову С.П., Костюковой Е.А., Вольной Е.Д., Маркиной И.В., Олениной И.А.

Для цитирования: Аполихина И.А., Саидова А.С., Баранов И.И. Применение нового комбинированного препарата для местного применения (метронидазол + хлорамфеникол + натамицин + гидрокортизона ацетат) для лечения вагинитов различной этиологии. Акушерство и гинекология. 2020; 5: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5>.

© Коллектив авторов, 2020

I.A. APOLIKHINA<sup>1,2</sup>, A.S. SAIDOVA<sup>1</sup>, I.A. KULIKOV<sup>1,2</sup>, I.I. BARANOV<sup>1</sup>

## THE USE OF A NEW TOPICAL COMBINATION DRUG (METRONIDAZOLE + CHLORAMPHENICOL + NATAMYCIN + HYDROCORTISONE ACETATE) FOR THE TREATMENT OF VAGINITIDES OF VARIOUS ETIOLOGIES

<sup>1</sup>Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

*Nonspecific vaginitis (NSV) is an extremely common problem that is of great medical and social importance, especially in the population of women of childbearing age. It seems necessary to study the possibilities of using new topical combination drugs made in Russia for the treatment of NSV, which would not be inferior or superior to foreign analogues in efficiency, safety, and ease of use.*

**Objective.** To investigate the efficacy and safety of Targyfort in two parallel groups of 360 women aged 18 to 45 years with a clinical diagnosis of acute vaginitis specified by laboratory assays. The aim was to assess the frequency of complete recovery in the study group at 14 days after treatment completion. The duration of therapy was 10 days in both groups.

**Subjects and methods.** The open-label comparative randomized multicenter clinical trial was conducted in the Russian Federation in 2017–2018. This evaluated the efficacy and safety of Targyfort vaginal suppositories (OAO «Avexima», Russia) and Tergynan vaginal tablets (Laboratoires Bouchara-Recordati, France) in the treatment of vaginitides of various etiologies.

**Results.** The investigation shows that the efficacy of the Russian drug Targyfort in a number of very important indicators that directly affect quality of life in patients is not lower (no pain (98.3%), burning (97.8%), and itching (98.9%) in the Targyfort group and 98.3, 97.8, and 95.4% in the Tergynan group), whereas the rate of disappearance of the symptoms of pain and burning (4.3 and 4.8 days) is statistically significantly higher than that of Tergynan (5.6 and 5.8 days).

**Conclusion.** The results of the investigation make it possible to recommend Targyfort for the treatment of vaginitides of various etiologies in women of childbearing age as an effective and safe therapeutic drug that is convenient for self-use.

**Keywords:** nonspecific vaginitis, clinical trial, Targyfort.

**Author contributions:** Apolikhina I.A.: principal researcher, coordinator, and developer of the design of the investigation; Saidova A.S., Kulikov I.A.: obtaining data for analysis; analysis of the findings; writing the text of the manuscript; Baranov I.I. review of publications on the topic of the article.

**Conflict of interests.** The authors declare that there are no conflicts of interest.

**Financing.** The article has been written on the basis of the results of the clinical trial [http://grls.rosminzdrav.ru/CiPermissionReg.aspx?PermYear=0&DateInc=&NumInc=&DateBeg=&DateEnd=&Protocol=&RegNm=&Statement=&ProtoNum=&idCISState mentCh=&Qualifier=&CiPhase=&RangeOfApp=&Torg=%d0%a2%d0%90%d0%a0%d0%96%d0%98%d0%a4%d0%9e%d0%a0% d0%a2&LFDos=&Producer=&Researcher=&sponsorCountry=&MedBaseCount=&CiType=&PatientCount=&OrgDocOut=2& Status=&NotInReg=0&All=0&PageSize=8&order=date\\_perm&orderType=desc&pagenum=1](http://grls.rosminzdrav.ru/CiPermissionReg.aspx?PermYear=0&DateInc=&NumInc=&DateBeg=&DateEnd=&Protocol=&RegNm=&Statement=&ProtoNum=&idCISState mentCh=&Qualifier=&CiPhase=&RangeOfApp=&Torg=%d0%a2%d0%90%d0%a0%d0%96%d0%98%d0%a4%d0%9e%d0%a0% d0%a2&LFDos=&Producer=&Researcher=&sponsorCountry=&MedBaseCount=&CiType=&PatientCount=&OrgDocOut=2& Status=&NotInReg=0&All=0&PageSize=8&order=date_perm&orderType=desc&pagenum=1). This trial has been supported by the OAO «Avexima».

The authors are deeply grateful to all medical investigators who have participated in this trial: Prof. S.N. Buyanova, MD; Prof. Ya.Z. Zaidieva, MD; Prof. T.Yu. Gurskaya, MD; V.B. Vasilyuk, MD; F.M. Grigoryan, Cand. Med. Sci.; M.V. Manko, Cand. Med. Sci.; E.L. Babunashvili, Cand. Med. Sci.; O.S. Gorenkova, Cand. Med. Sci.; I.I. Stolnikova, Cand. Med. Sci.; Prof. N.V. Dub; E.V. Melnikova, Cand. Med. Sci.; A.A. Evseev, Cand. Med. Sci.; E.A. Gorbunova; S.R. Osmanova; L.V. Chernyshova; R.S.-E. Dokueva; A.V. Novikova; S.F. Sergeeva; E.V. Kruchinina, N.V. Zhukova; M.I. Trukhacheva; A.B. Chernova; Yu.A. Baibakova; E.N. Tikhonova; S.G. Isakova; E.N. Ostapova; V.M. Dombrovskaya; V.A. Dedkova; T.Yu. Fetisova; R.I. Brage; A.E. Zhukova; E.I. Vinogradova; I.A. Grinev; S.P. Aleksandrov; E.A. Kostyukova; E.D. Volnaya; I.V. Markina; and I.A. Olenina.

*For reference: Apolikhina I.A., Saidova A.S., Kulikov I.A., Baranov I.I. The use of a new topical combination drug (metronidazole + chloramphenicol + natamycin + hydrocortisone acetate) for the treatment of vaginitides of various etiologies Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 5: (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5>.*

### ВВЕДЕНИЕ

Нарушения микроэкологии влагалища — важнейшая медицинская проблема, с которой сталкиваются акушеры-гинекологи и большинство пациенток. Это связано с высокой частотой подобных заболеваний, сложностями диагностики и отсут-

ствием патогномичных клинических проявлений. В то же время видовой состав и спектр возбудителей генитальных инфекций чрезвычайно широки. Подавляющее большинство случаев воспалительных заболеваний женских половых органов (60–70%) вызвано полимикробной флорой [1, 2]. Все больше возрастает частота смешанных вагинитов.

Для смешанных инфекций часто характерно осложненное течение. В число их осложнений входят тяжелые воспалительные заболевания придатков матки, приводящие к развитию выраженного спаечного процесса и трубно-перитонеального бесплодия, послеродовые и послеоперационные осложнения в акушерстве и гинекологии [2, 3]. Отдельной проблемой выступают инфекционные воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта. Их выявляют у 60–85% пациенток гинекологических стационаров.

В настоящее время проводятся многочисленные клинические, микробиологические и патогенетические исследования, посвященные проблеме вагинитов и вульвовагинитов, предлагаются новые препараты и методы лечения, однако распространенность у женщин репродуктивного возраста все еще остается высокой. Более 10% обращений к гинекологу связано с вагинитами [4].

Около 90% случаев вагинита вызваны неспецифической бактериальной флорой, *Candida spp.* и *Trichomonas spp.* [1, 3, 5]. Возбудители неспецифического вагинита (НВ) представлены широким спектром условно-патогенных микроорганизмов, включающим, в частности, *Escherichia spp.*, *Enterococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и др., а также различные их сочетания. *Candida spp.* (условно-патогенные бесспорные диморфные грибы, являющиеся факультативными анаэробами) также часто вызывают вульвовагинит, нередко в сочетании с другими представителями условно-патогенной флоры [5, 6].

Сложность диагностики вагинитов обусловлена неспецифичностью жалоб и низким уровнем санитарно-гигиенической образованности населения, ассоциированной с низкой обращаемостью (зачастую визит к врачу происходит только в случае выраженной симптоматики или длительности процесса). Вместе с тем имеются данные о корреляции между наличием в анамнезе НВ и числом осложнений после операций на органах малого таза. Отдельно следует отметить, что наличие генитальных инфекций, в том числе вагинитов, при беременности повышает риск преждевременных родов до 7,3 раза и часто становится причиной эндометритов и других воспалительных инфекционных осложнений после кесарева сечения [7], а также почти в два раза увеличивает риск самопроизвольных выкидышей [8].

Выбор лекарственного средства для лечения вагинитов индивидуален и определяется клиническим течением заболевания, результатами микробиологического исследования (бактериоскопия и посев), полимеразной цепной реакции (ПЦР), иммунологических методов исследования (иммуноферментный анализ (ИФА) и др.), а также особенностями действия препарата, показаниями и противопоказаниями к его применению.

Основой терапии НВ является двухэтапный подход к лечению. Первый этап – эрадикация НВ-ассоциированных микроорганизмов из влагалища. Второй – восстановление достаточного количества лактобактерий путем использования пробиотиков,

опционально: местных пребиотиков, физиотерапии и т. п. Ранее на первом этапе, как правило, применялась монотерапия: системная (метронидазол и т.п. *per os*) и топическая (клиндамицин, хлоргексидин, метронидазол и проч. местно). В настоящее время преимущество отдается комбинированным препаратам интравагинального применения. Это обусловлено как комплексным воздействием действующих веществ, входящих в состав препаратов, влияющих на разные звенья этиологии и патогенеза НВ, так и меньшим числом нежелательных лекарственных реакций по сравнению с системной терапией.

С учетом высокой распространенности НВ, особенно в популяции женщин фертильного возраста, а также рисков влияния данных синдромов на течение беременности проблема имеет большую медико-социальную значимость [1]. Представляется необходимым изучение возможностей применения для лечения НВ новых комбинированных топических препаратов отечественного производства, которые по эффективности, безопасности, удобству применения и фармакоэкономическим показателям не уступали бы аналогам или превосходили их.

В настоящей статье представлены результаты исследования применения препарата «Таржифорт», суппозитории вагинальные» (ОАО «Авексима», Россия) и препарата «Тержинан», таблетки вагинальные» («Лаборатории Бушара-Рекордати», Франция) в терапии вагинитов различной этиологии. Целью данного исследования было изучение эффективности и безопасности препарата «Таржифорт» в двух параллельных группах.

## Материалы и методы

В 2017–2018 гг. в Российской Федерации было проведено открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата «Таржифорт», суппозитории вагинальные» (ОАО «Авексима», Россия) и препарата «Тержинан», таблетки вагинальные» («Лаборатории Бушара-Рекордати», Франция) в лечении вагинитов различной этиологии. Исследуемый препарат и препарат сравнения относятся к комбинированным противомикробным средствам. В состав препарата «Таржифорт» входят метронидазол – 500 мг, хлорамфеникол – 200 мг, натамицин – 150 мг, гидрокортизона ацетат – 15 мг. В состав препарата «Тержинан» входят тернидазол – 200 мг, неомицина сульфат – 100 мг или 65 000 МЕ, нистатин – 100 000 МЕ, преднизолона натрия метасульфобензоат – 4,7 мг, эквивалентно преднизолону – 3 мг.

Целью данного исследования III фазы было изучение эффективности и безопасности указанных препаратов в двух параллельных группах. Была поставлена задача – оценить частоту полного выздоровления в исследуемой группе через 14 дней после завершения лечения на визите последующего наблюдения (ВПН). Продолжительность терапии в обеих группах составила 10 дней.

Оценка эффективности производилась по таким показателям, как pH влагалищной среды, количе-

ство лейкоцитов в поле зрения при микроскопии окрашенного по Граму влагалищного мазка, время до исчезновения жалоб (зуда, жжения, боли) – балл 0 по 4-балльной шкале Ликерта, количество и тяжесть нежелательных явлений, развившихся на фоне терапии. Клиническое выздоровление определялось как сумма баллов по 4-балльной шкале оценки тяжести вагинита не более 4, то есть: 1) любой признак или симптом, имевший степень тяжести 1 или 2 балла до начала лечения снизился до 0; 2) любой признак или симптом, имевший степень тяжести 3–4 балла до начала лечения, снизился до 0 или 1. Лабораторные данные количественно-качественной оценки, свидетельствующие о выздоровлении: 1) концентрация условно-патогенной флоры, определенная посредством ПЦР, менее  $10^5$  ГЭ/мл (на ВПН) – критерий относится к случаям вагинита, в которых возбудителем является условно-патогенная флора, определенная посредством ПЦР на визите скрининга; 2) концентрация *Candida spp.*, определенная посредством ПЦР, менее  $10^4$  ГЭ/мл (на ВПН) – критерий относится к случаям вагинита, возбудителем которых является *Candida spp.*, определенная посредством ПЦР на визите скрининга; 3) отсутствие *Trichomonas vaginalis* в окрашенном по Граму вагинальном мазке и по данным ПЦР (на ВПН) – критерий относится к случаям вагинита, в которых возбудителем является *Trichomonas vaginalis*, выявленная в окрашенном по Граму вагинальном мазке и посредством ПЦР на визите скрининга; 4) микроскопическая картина окрашенного по Граму мазка вагинального отделяемого должна была соответствовать 1-му или 2-му типу микробиоценоза влагалища (по классификации Е.Ф. Киры [9]). Микробиологическое выздоровление на ВПН оценивалось в отношении возбудителей вагинита, выявленных на визите скрининга.

Оценка безопасности лечения проводилась на основании регистрации нежелательных явлений путем оценки жалоб, клинически значимых изменений лабораторных показателей крови и мочи, а также выраженности этих изменений и данных гинекологического обследования.

В исследование были включены (рандомизировано) 360 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет включительно с клиническим диагнозом вагинита в острой стадии, подтвержденным клинически и уточненным лабораторно. Для рандомизации применялся метод конвертов. Пациентки были разделены на две группы (в соотношении 1:1): основная группа (группа Т) – 180 пациенток (средний возраст  $30,75 \pm 6,71$  года) получали препарат «Таржифорт», суппозитории вагинальные» и группа сравнения (группа R) – 180 пациенток получали «Тержинан», таблетки вагинальные». Продолжительность терапии в обеих группах была одинаковой и составляла 10 суток. Пациентки имели симптомы вагинита разной степени выраженности, так, в группе «Таржифорт» боль была в той или иной степени выражена у 105 пациенток из 180 (68,3%), жжение – у 165 (91,7%) и зуд – у 171 (95%), в группе «Тержинан» эти показатели составили 95 (53,1%), 157 (87,7%) и 169 (94,4%) из 179 пациенток соответствен-

но. Полностью завершили исследование 359 пациенток (средний возраст  $30,20 \pm 7,05$  года; одна пациентка исключена из исследования из-за обнаружения сопутствующего заболевания, являющегося критерием исключения).

### Методы статистического анализа

Настоящее исследование проводилось как исследование non-inferiority (доказательство не меньшей эффективности тестируемого препарата «Таржифорт» по сравнению с препаратом сравнения «Тержинан»). Не меньшая эффективность (non-inferiority) оценена путем сопоставления долей пациенток, достигших полного выздоровления, при помощи проверки односторонней статистической гипотезы по критерию Пирсона  $\chi^2$ .

Для статистического анализа данных использовался пакет статистических прикладных программ «R» производителя Bell Laboratories; версия 3.0.0.

Нулевая и альтернативная статистические гипотезы сформулированы следующим образом.

1. Нулевая гипотеза ( $H_0$ ) состоит в том, что разница между долями полностью выздоровевших пациенток в группе Т и группе R меньше либо равна  $-0,15$  (эффективность препарата «Таржифорт» ниже эффективности препарата «Тержинан» по меньшей мере на 15%):

$$H_0: p_T - p_R \leq -0,15.$$

2. Альтернативная гипотеза ( $H_A$ ) заключается в том, что разница между долями полностью выздоровевших пациенток в группе Т и группе R больше  $-0,15$  (эффективность препарата «Тержинан» не превышает эффективность препарата «Таржифорт» более чем на 15%):

$$H_A: p_T - p_R > -0,15,$$

где  $p_T$  и  $p_R$  – доли полностью выздоровевших пациенток в группах «Таржифорт» и «Тержинан» соответственно.

Гипотеза (односторонняя) о том, что доля выздоровевших пациенток в группе препарата «Таржифорт» не более чем на  $0,15$  меньше аналогичной доли в группе препарата, была проверена по критерию Пирсона  $\chi^2$  на уровне значимости  $0,025$ .

За критическую величину уровня значимости ( $p$ ) при интерпретации результатов статистического анализа было принято значение  $0,05$ .

Для данных, распределение которых сильно отличается от нормального, дополнительно представлены медиана и межквартильный размах. Порядковые, категориальные и качественные данные представлены с помощью абсолютных частот (количества наблюдений) и относительных частот (процентов).

Непрерывные (количественные) данные представлены в виде количества наблюдений, среднего арифметического, 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего, стандартного (среднеквадратического) отклонения, минимума и максимума.

### Результаты

Анализ первичного параметра эффективности – доли пациенток, достигших полного (клинического



и микробиологического) выздоровления, не выявил статистически значимого различия между группами и показал, что доля пациенток, достигших клинического и микробиологического выздоровления среди получавших препарат «Таржифорт», составила 70%, а в группе пациенток, получавших препарат «Тержинан», – 65,9%, что на 4,1% меньше, но статистически не значимо ( $p=0,237$ ).

При этом полученный 95% ДИ разности долей составил от -6,1% до 14,3%.

Нижняя граница ДИ разности долей пациенток, достигших клинического и микробиологического выздоровления, составила -0,061, что не достигает величины -0,15, обозначенной как граница не меньшей эффективности.

Оценка этиологии вагинита в обеих группах (оценка на этапе скрининга) позволяет сделать заключение об отсутствии статистически значимых различий (рис. 1).

Также не было отмечено существенных отличий в отношении типа микробиоценоза (табл. 1).

При оценке параметра эффективности «Уменьшение количества лейкоцитов в поле зрения при микроскопии на ВПН» показано, что у пациенток, получавших препарат «Таржифорт», количество лейкоцитов в поле зрения при микроскопии на ВПН снизилось в абс. 81,7% случаев, у пациенток, получавших препарат «Тержинан», в абс. 73,2% случаев (на 8,5% больше в группе «Таржифорт»).

Анализ параметра эффективности показал, что данное различие не существенно и статистически не значимо ( $p=0,072$ ), а 95% ДИ разности долей составил от -0,7% до 17,6%.

Оценка доли (процента) пациенток с нормальной кислотностью влагалища ( $pH \leq 4,5$ ) показала, что в группе лечения препаратом «Таржифорт» 93,3% пациенток достигли нормализации кислотности влагалища ( $pH \leq 4,5$ ), а в группе лечения препаратом «Тержинан» – 91,6% пациенток. Однако статистически значимого различия между двумя группами лечения нет ( $p=0,678$ ), 95% ДИ разности долей составил от -4,3% до 7,7%.

На визите скрининга все пациентки были опрошены о наличии у них симптомов НВ, далее вплоть до завершения исследования их просили вести дневники самонаблюдения.

На ВПН число пациенток, испытывающих симптомы вагинита той или иной степени выраженности, изменилось следующим образом (табл. 2).

Таким образом, после лечения препаратом «Таржифорт» из 180 пациенток 177 (98,3%) не испытывали болей, 176 (97,8%) – жжения, 178 (98,9%) – зуда, после лечения препаратом «Тержинан» из 179 пациенток 176 (98,3%) не испытывали боли, 175 (97,8%) – жжения, 171 (95,5%) – зуда.

Из этих данных очевидно, что «Таржифорт» в такой же степени эффективно купирует основные симптомы НВ, как и препарат сравнения.

При сравнении средней длительности исчезновения симптомов выявлено статистически значимое различие между группами лечения по времени исчезновения симптомов «боль» и «жжение».

Так, среднее количество дней до исчезновения боли в группе пациенток, принимавших препарат «Таржифорт», составило 4,3 (3,36) дня, а в группе пациенток, принимавших препарат

Таблица 1. Тип микробиоценоза (классификация Е.Ф. Кыры)

Тип микробиоценоза	Таржифорт	Тержинан	Таржифорт	Тержинан
Вагинит	144	147	80,0%	81,7%
Дисбиоз влагалища	31	27	17,2%	15,0%
Нормоценоз	3	4	1,7%	2,2%
Промежуточный тип	2	2	1,1%	1,1%
Всего	180	180	100,0%	100,0%

Таблица 2. Наличие симптомов вагинита до и после терапии исследуемыми препаратами

Симптом	Этап исследования	Наличие	Таржифорт (n=180)	Тержинан (n=179)
Боль	Скрининг	Есть	105 (68,3%)	95 (53,1%)
		Нет	75 (41,7%)	84 (46,9%)
	ВПН	Есть	3 (1,7%)	3 (1,7%)
		Нет	177 (98,3%)	176 (98,3%)
Жжение	Скрининг	Есть	165 (91,7%)	157 (87,7%)
		Нет	15 (8,3%)	22 (12,3%)
	ВПН	Есть	4 (2,2%)	4 (2,2%)
		Нет	176 (97,8%)	175 (97,8%)
Зуд	Скрининг	Есть	171 (95%)	169 (94,4%)
		Нет	9 (5%)	10 (5,6%)
	ВПН	Есть	2 (1,1%)	8 (4,5%)
		Нет	178 (98,9%)	171 (95,5%)

ВПН – визит последующего наблюдения.

«Тержинан», – 5,6 (4,03) дня, т.е. на 1,3 дня быстрее в группе «Таржифорт».

Различие было статистически значимым при сравнении с помощью критерия Уилкоксона ( $p=0,01$ ).

Среднее время до исчезновения жжения в группе пациенток, принимавших препарат «Таржифорт», составило 4,8 (3,03) дня, а в группе пациенток, принимавших препарат «Тержинан», – 5,8 (3,63) дня, т.е. на 1 день быстрее в группе «Таржифорт»,  $p=0,04$  – данные также статистически значимы (табл. 3, рис. 2).

Полученные нами результаты позволяют сделать вывод о доказанной сопоставимой эффективности препарата «Таржифорт» относительно препарата сравнения «Тержинан».

По частоте возникновения нежелательных явлений (НЯ) и другим признакам НЯ статистически значимых различий между группами не выявлено.

### Обсуждение

Смешанные вульвовагиниты – чрезвычайно распространенное и достаточно изученное состояние. Заболевание встречается у женщин всех возрастных категорий, однако наиболее часто поражает лиц активного репродуктивного возраста. Результаты

нашего исследования согласуются с данными российских и зарубежных исследователей, так как средний возраст пациенток исследованной группы составил 31,5 года.

Факторы риска развития смешанных вульвовагинитов хорошо известны. К ним относят ряд заболеваний (декомпенсированный сахарный диабет в первую очередь), использование различных методов контрацепции (спермициды, гормональные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенного компонента), применение различных гигиенических средств (прокладок, тампонов, антибактериальных гигиенических средств), ношение тесного нижнего белья и одежды; прием антибактериальных препаратов широкого спектра действия.

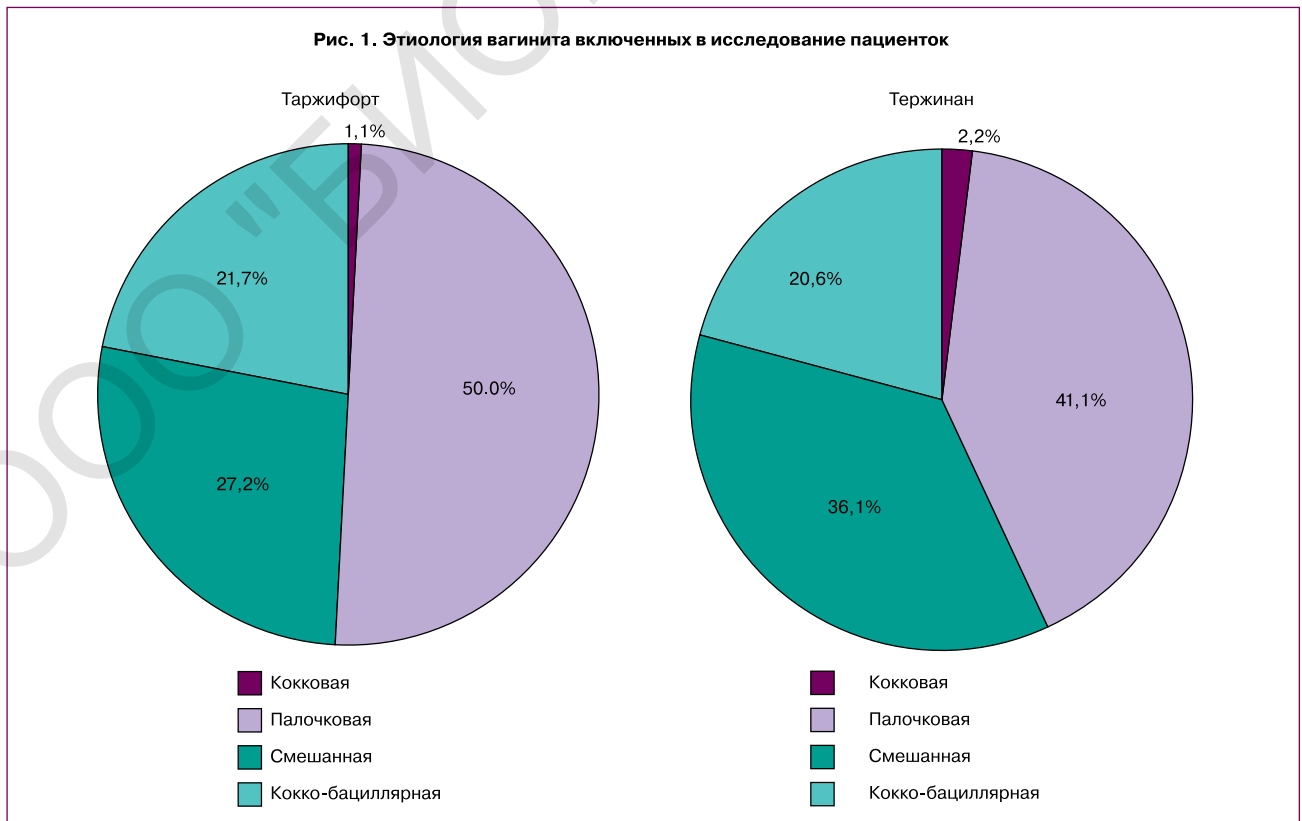
Многие авторы считают, что ведущее значение в развитии вульвовагинитов имеет активация эндогенной флоры вследствие нарушения защитной роли нормальной микробиоты влагалища, около 90% случаев вагинитов вызваны неспецифической бактериальной флорой, *Candida spp.* и *Trichomonas vaginalis* [1, 3, 6].

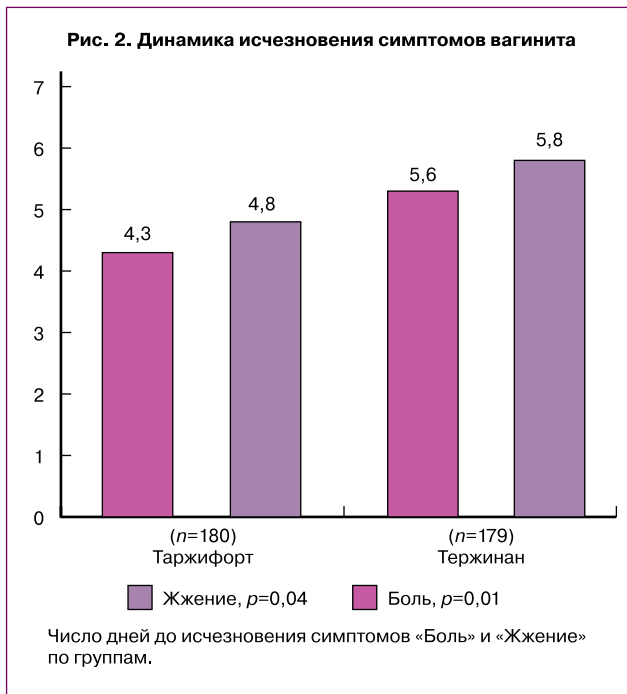
Диагностика смешанных вульвовагинитов представляет сложность по причине неспецифичности жалоб и низкого уровня санитарно-гигиенической образованности населения, ассоциированной с низкой обращаемостью к врачу.

Таблица 3. Динамика исчезновения симптомов вагинита

Симптомы: число дней до исчезновения; данные статистически значимы	Таржифорт (n=180)	Тержинан (n=179)
Боль, $p=0,01$	4,3	5,6
Жжение, $p=0,04$	4,8	5,8

Рис. 1. Этиология вагинита включенных в исследование пациенток





мостью. Важность своевременной диагностики и лечения обусловлена высокой частотой рецидивов, осложнений и трудностями консервативного лечения возникших осложнений (бесплодия, спаечного процесса) и сложностями ведения беременности на фоне активного инфекционного процесса – повышается риск преждевременных родов до 7,3 раза [8] и почти в два раза увеличивается риск самопроизвольных выкидышей [10].

Выбор терапии для лечения смешанных вульвагинитов инфекций определяется клиническим течением заболевания, результатами микробиологического исследования (бактериоскопия и посев), ПЦР, иммунологических методов исследования (ИФА и др.), а также особенностями действия препарата, показаниями и противопоказаниями к его применению.

На основании «Клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин» (Москва, 2019), основой терапии является двухэтапный способ лечения комбинированными топическими препаратами интравагинального применения за счет комплексного воздействия на разные звенья этиологии и патогенеза с меньшим числом нежелательных лекарственных реакций по сравнению с системной терапией.

С учетом высокой распространенности вульвовагинитов, а также рисков влияния на здоровье женщин и течение беременности, представляется необходимым изучение возможностей применения для лечения новых комбинированных топических препаратов отечественного производства, которые по эффективности, безопасности, удобству применения и фармакоэкономическим показателям не уступали или превосходили бы зарубежные аналоги.

В настоящей статье представлены результаты исследования применения препарата «Таржифорт»,

суппозитории вагинальные» (ОАО «Авексима», Россия) и препарата «Тержинан», таблетки вагинальные» («Лаборатории Бушара-Рекордати», Франция) в терапии вагинитов различной этиологии. Целью данного исследования было изучение эффективности и безопасности указанных препаратов в двух параллельных группах.

Результаты исследования позволяют рекомендовать препарат «Таржифорт», российского производства для терапии вагинитов различной этиологии женщинам фертильного возраста в качестве эффективного и безопасного средства терапии, удобно для самостоятельного применения. Сравнение препаратов «Таржифорт» и «Тержинан» показывает, что эффективность отечественного препарата «Таржифорт» по ряду весьма важных показателей, непосредственно влияющих на качество жизни пациенток, не ниже (отсутствие боли у 98,3%, жжения – у 97,8% и зуда – у 98,9% у пациенток группы «Таржифорт» и 98,3%, 97,8% и 95,5% у пациенток группы «Тержинан»), а скорость исчезновения симптомов «боль» и «жжение» – 4,3 и 4,8 дня – статистически значимо выше, чем у пациенток, получавших «Тержинан» (5,6 и 5,8 дня).

Ни одна пациентка не вышла из исследования досрочно, что говорит о высокой комплаентности к препарату и свидетельствует о его удобстве для пациенток и хорошей переносимости.

При применении результатов исследования в клинической практике следует учитывать, что его данные связаны с такими ограничениями, как критерии включения пациенток, длительность терапии, наличие/отсутствие сопутствующих заболеваний и/или терапии другими препаратами. По всей видимости, требуются дальнейшие исследования (наблюдательные программы), в ходе которых будут оценены также эффективность и безопасность применения исследуемого препарата при длительном (повторном применении), равно как и целый ряд таких немаловажных параметров, как приверженность пациенток лечению, влияние терапии на качество жизни и др.

С медико-социальной точки зрения представляется важным также анализ фармакоэкономических характеристик исследуемого препарата и его доступности для пациента.

## Заключение

Препарат «Таржифорт» (суппозитории вагинальные) является эффективным и безопасным и может быть рекомендован для широкого использования в практике врачей акушеров-гинекологов.

Полученные данные позволяют рекомендовать препарат «Таржифорт» российского производства для терапии вагинитов различной этиологии женщинам фертильного возраста в качестве эффективного и безопасного средства терапии, удобного для самостоятельного применения.

**Лекарственный препарат находится на регистрации в МЗ РФ. Ожидаемый срок государственной регистрации лекарственного препарата III квартал 2020 года.**

## Литература/References

1. *Barbone F, Austin H., Louw W.C., Alexander W.J.* A follow-up study of methods of contraception, sexual activity, and rates of trichomoniasis, candidiasis and bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 163(2): 510-4. [https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)91186-g](https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(90)91186-g).
2. *Kükner S., Ergin T., Çiçek N., Uğur M., Yeşilyurt H., Gökmen O.* Treatment of vaginitis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1996; 52(1): 43-7. [https://dx.doi.org/10.1016/0020-7292\(95\)02531-6](https://dx.doi.org/10.1016/0020-7292(95)02531-6).
3. *Ozyurt E., Toykulyeva M.B., Danilyans I.L., 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. Gynecol. Obstet.* 2001; 74(1): 35-43. [https://dx.doi.org/10.1016/s0020-7292\(01\)00388-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0020-7292(01)00388-5).
4. *Quan M.* Vaginitis: diagnosis and management. *Postgrad. Med.* 2010; 122(6): 117-27. <https://dx.doi.org/10.3810/pgm.2010.11.2229>.
5. *Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л.* Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему. *РМЖ.* 2008; 16(1): 18. [Efimov B.A., Tjutjunnik V.L. Bacterial vaginosis: a modern view on the problem. *RMJ.* 2008; 16(1): 18. (in Russian)].
6. *Кисина В.И., Забиров К.И.* Урогенитальные инфекции у женщин. *Moscow: МИА; 2005. 276с.* [Kisina V.I., Zabirow K.I. Urogenital infections in women. M.: MIA; 2005. 276p. (in Russian)].
7. *Carr Ph., Felsenstein D., Friedman R.* Evaluation and management of vaginitis. *J. Gen. Intern. Med.* 1998; 13(5): 335-46. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1497.1998.00101.x>.
8. *Leitich H., Bodner-Adler B., Brunbauer M., Kaidler A., Egarter C., Husslein P.* Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189(1): 139-47. <https://dx.doi.org/10.1067/mob.2003.339>.
9. *Кира Е.Ф., Гайтукиева Р.А., Беженарь В.Ф., Савичева А.М., Артымук Н.В., Муслимова С.З.* Многоцентровое контролируемое рандомизированное сравнительное исследование эффективности безопасности применения препаратов Полижинакс и Тержинан при лечении неспецифического вагинита. *Гинекология.* 2009; 11(1): 13-8. [Kira E.F., Gajtukieva R.A., Bezhenar V.F., Savicheva A.M., Artyumuk N.V., Muslimova S.Z. A multicenter controlled randomized comparative study of the efficacy and safety of the use of Polygynax and Terzhinan in the treatment of nonspecific vaginitis. *Gynecology/Ginekologiya.* 2009; 11(1): 13-8. (in Russian)].
10. *Додова Е.Г., Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Бородина Е.А.* Комплексное лечение воспалительных заболеваний нижних отделов генитального тракта у женщин. *Акушерство и гинекология.* 2015; 6: 129-35. [Dodova E.G., Apolikhina I.A., Gorbunova E.A., Borodina E.A. Comprehensive treatment of inflammatory diseases of the lower genital tract in women. *Obstetrics & Gynecology/Akusherstvo i ginekologiya.* 2015; (6): 129-35. (in Russian)].

Поступила 28.04.2020

Принята в печать 19.05.2020

Received 28.04.2020

Accepted 19.05.2020

### Сведения об авторах:

*Аполихина Инна Анатольевна*, д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (985) 410-08-11. E-mail: [apolikhina@inbox.ru](mailto:apolikhina@inbox.ru).

117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; 119991, Россия, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2.

*Саидова Айна Салаудиновна*, к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(926)206-60-51. E-mail: [asekova14@yandex.ru](mailto:asekova14@yandex.ru).

117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Куликов Илья Александрович*, врач акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; к.м.н., профессор кафедры АГПР ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: [ginkulikov@yandex.ru](mailto:ginkulikov@yandex.ru).

117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; 119991, Россия, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2.

*Баранов Игорь Иванович*, д.м.н., профессор, заведующий организационно-методическим отделом службы научно-организационного обеспечения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: [i\\_baranov@oparina4.ru](mailto:i_baranov@oparina4.ru).

117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

### About the authors:

*Inna A. Apolikhina*, MD, PhD, Professor, Head of Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; Professor of Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Tel.: +7 (495) 735-10-55. E-mail: [apolikhina@inbox.ru](mailto:apolikhina@inbox.ru).

4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation; 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.

*Ayuna S. Saidova*, PhD, obstetrician-gynecologist of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. Tel.: +7(926)206-60-51. E-mail: [asekova14@yandex.ru](mailto:asekova14@yandex.ru).

4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

*Ilya A. Kulikov*, Obstetrician gynecologist of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; PhD, Professor of Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Tel.: +7(495)438-24-00. E-mail: [ginkulikov@yandex.ru](mailto:ginkulikov@yandex.ru).

4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation; 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.

*Igor I. Baranov*, MD, PhD, Head of the organizational and methodological department of the scientific and organizational support service, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. E-mail: [i\\_baranov@oparina4.ru](mailto:i_baranov@oparina4.ru).

4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.