

Исследование PRISM: сравнение комбинации нистатин — неомицин — полимиксин В с миконазолом для эмпирического лечения инфекционного вагинита

Вагинит является распространенным состоянием, характеризующимся повышением количества вагинальных выделений с изменением их консистенции, цвета или запаха. В 90% случаев этиология вагинита является инфекционной.

Выделяют три наиболее распространенных типа вагинальных инфекций:

- бактериальный вагиноз, связанный с нарушением баланса нормальной флоры влагалища — лактобацилл (вагинальный дисбиоз);
- вульвовагинальный кандидоз, вызванный дрожжевой грибковой инфекцией;
- трихомониаз, который передается половым путем.

В отличие от вагинита при вагинозе не возникает местного воспаления. Помимо этих, наиболее распространенных, факторов в настоящее время также выделяют и другие причины возникновения инфекционного вагинита:

- бактериальный вагинит, который в основном спровоцирован кишечными бактериями, такими как, например, *E. coli* (кишечная палочка), в то время как бактериальный вагиноз вызван в основном анаэробными бактериями, например *Gardnerella vaginalis*;
- смешанный вагинит, обусловленный по крайней мере двумя видами влагалищных патогенных микроорганизмов.

Женщинам, страдающим вагинитом, в первую очередь рекомендовано проведение микроскопии вагинальных выделений. Бакпосев также используется в диагностике, но имеет место ложноположительные и ложноположительные результаты, объективность которых зависит от точки забора биологического материала, фазы менструального цикла или бессимптомного носительства тех или иных микроорганизмов. Кроме того, этот традиционный метод был ограничен в использовании с появлением метагеномных диагностических методов. Но, поскольку последние пока не нашли широкого применения, эмпирическое лечение является неотъемлемым и оправданным в ожидании результатов бакпосева. Противогрибковые препараты группы азолов являются часто назначаемыми при возникновении типичных симптомов вульвовагинального кандидоза.

Полижинакс — препарат местного действия, который состоит из комбинации двух антибактериальных препаратов, неомицина и полимиксина В, а также противогрибкового препарата нистатина (далее — NNP*). Данная комбинация в составе вагинальных капсул эффективна в отношении большинства патогенных микроорганизмов, которые являются причиной инфекционного вагинита.

Комбинация NNP (Полижинакс) доступна к применению с 1969 года и широко используется при инфекционном вагините. Тем не менее недостатком результатов сравнения эффективности и безопасности применения комбинации NNP (Полижинакс) с другими местными препаратами в клинической практике лечения инфекционного вагинита. Для получения более точных и убедительных результатов было проведено рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование для сравнения NNP (Полижинакс) с миконазолом при эмпирическом лечении инфекционного вагинита (исключением являлись инфекции, передающиеся половым путем (ИППП)).

Пациенты и методы

Тип исследования

Исследование оценки эффективности NNP (Полижинакс) как средства для эмпирического лечения инфекционного вагинита (PRISM) было международным, многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, в параллельных группах, сравнительным, фаза IIIb.

Исследуемые группы

В исследование были включены женщины, проходившие обследование и лечение амбулаторно, в возрасте 18–64 лет, которые могли получать местную эмпирическую терапию при наличии патологических вагинальных выделений, связанных по крайней мере с одной жалобой на вагинальную дисфункцию (жжение, боль или раздражение), предполагающей наличие инфекционного вагинита, например бактериального вагинита, неспецифического вагинита (атипичные симптомы) или смешанного вагинита (т. е. кандидозный вагинит, осложненный присоединением бактериальной инфекции), выявленного при клиническом обследовании.

* NNP — nystatin-neomycin-polymyxin B.

** Gyno-Daktarin.

Склад: діючі речовини: neomycin sulfate, polymyxin B sulfate, nystatin; 1 капсула вагінальна містить неомицину сульфат 35 000 МО, полімиксину В сульфат 35 000 МО, нистатин 100 000 МО; допоміжні речовини: диметикон 1000, Тефоз® 63, олія соєва гідрогенізована, желатин, гліцерин, вода очищена.
Лікарська форма. ПОЛІЖИНАКС. Капсули вагінальні. ПОЛІЖИНАКС ВІРГО. Емульсія вагінальна, у капсулах.
Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінація. Код АТХ G01A A51.
Показання. Лікування вагініту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:
• бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
• рецидивуючий неспецифічний вагініт;
• вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);
• вагініт, спричинений змішаною інфекцією.
З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед абортom, встановленням

Исследуемые препараты

Согласно протоколу рандомизации, пациентки получали либо комбинацию нистатина 100 000 МЕ, неомицина сульфата 35 000 МЕ и полимиксина В сульфата 35 000 МЕ (NNP, Полижинакс), которая применялась по одной интравагинальной капсуле в сутки перед сном в течение 12 дней, либо миконазол** по одной интравагинальной капсуле в сутки перед сном в течение 3 дней, после чего применяли девять вагинальных капсул плацебо.

Статистический анализ

В ходе исследования были проанализированы результаты всех рандомизированных пациенток, которые получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата. Пациентки с ИППП, выявленными в вагинальных выделениях, взятых до рандомизации при исходном посещении, и пациентки без данных после рандомизации были исключены.

Клиническая эффективность лечения оценивалась исследователем после тщательного гинекологического осмотра и опроса пациентки в конце лечения (через 15 дней после первого обращения к врачу или после досрочного прекращения исследования). Успех определялся выздоровлением или существенным улучшением клинических проявлений инфекционного вагинита. Неэффективность лечения определялась сохранением или ухудшением симптомов и клинических признаков или необходимостью в альтернативном или специфическом лечении.

Результаты

В общей сложности 658 пациенток были рандомизированы для получения либо NNP (Полижинакс) (n=326), либо миконазола (n=332). Из них 531 пациентка дошла до конца исследования. Неэффективное лечение (n=64) и наличие ИППП (n=43) были основными причинами раннего прекращения лечения (n=127).

Наиболее частыми типами инфекционного вагинита были кандидозный (24,1%) и смешанный (18,0%) вагинит, за которым следовал бактериальный вагинит (13,3%) и бактериальный вагиноз (12,1%) со сравнимым распределением/соотношением между группами. У 27% женщин не было выявлено возбудителя по результатам микробиологического обследования.

Эффективность

Успех наблюдался чаще в группе NNP (Полижинакс), чем в группе миконазола с разницей между группами, близкой к статистически значимой (91,1% против 86,7%, p=0,0906). В целом, риск терапевтической неудачи был снижен на 36% у пациенток, получавших Полижинакс, по сравнению с миконазолом, хотя статистическая значимость не была достигнута (ОШ 0,64; 95% ДИ, 0,38–1,07). Среднее значение по шкале ВАШ для всех симптомов значительно уменьшилось до 14-го дня в обеих группах (P<0,001 для каждого симптома). Тем не менее снижение показателей выраженности жжения во влагалище на 2-й день и выделений из влагалища на 4-й день было гораздо более значительным при применении Полижинакса, чем при применении миконазола (соответственно –6,2 против –1,5, p=0,031 и –20,6 против –17,1, p=0,031). Пациентки, у которых не отмечалось наличия какой-либо вагинальной инфекции в течение года до включения, имели больше шансов достичь клинического успеха, чем пациентки с хотя бы одной вагинальной инфекцией в анамнезе (ОШ 1,78; ДИ 95% 1,064–2,978; p=0,028). Общая удовлетворенность пациенток была хорошей/очень хорошей для 81,8% (группа NNP (Полижинакс)) и 78,2% (группа миконазола) пациенток. Общая удовлетворенность исследователей была статистически выше для NNP (Полижинакс): его оценили как хороший/очень хороший 88,3% против 82,1% для миконазола (p=0,035).

Безопасность

Длительность применения исследуемого препарата была сравнима в обеих группах. Средняя продолжительность лечения составляла 11,9±1,1 дня в группе NNP (Полижинакс) и 11,8±1,1 дня в группе миконазола. Побочные явления (АЕ) были редкими в обеих группах (72 в группе NNP (Полижинакс) и 64 — в группе миконазола) и преимущественно легкой и средней интенсивности. Количество побочных реакций

внутришоматочного засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматочних та внутрішньоруретральних обстежень, перед пологами.
Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.
Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Препарат може блокувати дію місцевих сперміцидних контрацептивів. Слід мати на увазі, що Поліжинакс при одночасному застосуванні з латексним презервативом підвищує ризик розриву останнього.
Спосіб застосування та дози. ПОЛІЖИНАКС. Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування — 12 днів, профілактичний курс — 6 днів. Не слід перевертати курс лікування під час менструації.
ПОЛІЖИНАКС ВІРГО. Необхідно надізнати загострений кінець капсули ножицями. Після цього вміст 1 капсули ввести інтравагінально ввечері перед сном, протягом 6 днів поспіль. Не припиняти лікування під час менструації.
Побічні реакції. У поодиноких випадках виникають реакції місцевого подразнення, включаючи почервоніння, набряк, свербіж слизової оболонки піхви, контактний дерматит.

на лекарственные средства (ADR) — АЕ, рассматриваемые в связи с исследуемым лекарственным средством, было ниже в группе NNP (Полижинакс) — 5 АЕ, о которых сообщили 4 (1,2%) пациентки, чем в группе миконазола — 13 АЕ, о которых сообщили 7 (2,1%) пациенток.



Обсуждение

Исследование PRISM является первым рандомизированным двойным слепым исследованием, в котором сравнивали комбинацию нистатин — неомицин — полимиксин В (NNP, Полижинакс) с производным азолов (миконазол).

Клинический успех был более частым при терапии с применением NNP (Полижинакс), чем с препаратом сравнения (91,1% против 86,7% соответственно; p=0,09). Этот результат согласуется с предыдущими многоцентровыми исследованиями, в которых сообщалось о частоте клинического успеха для NNP (Полижинакс) от 92,2 до 97,8% в схеме эмпирического лечения инфекционного вагинита.

Результаты этого исследования должны интерпретироваться с учетом контекста повседневного клинического лечения инфекционного вагинита. По клинической картине теоретически возможно определить этиологический диагноз вагинита, и, следовательно, это помогает в выборе подходящего лечения. Однако в рутинной практике все гораздо сложнее, особенно в случаях диагностики смешанного вагинита, предшествующего самолечению или применения местных гигиенических процедур (например, спринцевания) непосредственно перед посещением врача, что может «смазать» объективность анализов. Следовательно, микробиологический анализ необходим для идентификации патогена(ов), ответственного(ых) за инфекцию. Однако по экономическим причинам, или из-за недостаточного технического оснащения, или по медицинским показаниям это не всегда представляется возможным. Таким образом, почти в половине случаев консультаций по поводу вагинита вагинальный мазок не берется. Более того, в настоящее время ставится под сомнение надежность микробиологического исследования (чувствительность и специфичность).

Врачи часто выбирают местное лечение азолами в качестве терапии первой линии, поскольку они обычно рассматривают появление нетипичной лейкореи или вульвовагинальный зуд как результат инфекции, вызванной грибами *Candida spp.* — известную как наиболее распространенная причина вагинита. Препараты — производные азолов проявляют активность против возбудителей микоза (дерматофитов, *Candida* и других дрожжей), а также против некоторых грамположительных бактерий. Тем не менее, как сообщалось в исследовании PRISM и предыдущем исследовании (Bohbot J.M., Sednaoui P., Verriere F., Achhammer I., 2012), каждый пятый случай вагинита является смешанным и значительный процент вагинита имеет бактериальную этиологию. В другом французском исследовании случаи кандидозного вульвовагинита были адекватно идентифицированы и вылечены, но для других случаев инфекционного вагинита часто требовался переосмотр результатов лечения (Бретель Ф., 2015).

Таким образом, разнообразие патогенов оправдывает широкий спектр лечения, включая противогрибковые и антибактериальные средства, активные в отношении грибов, грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Подготовила Елена Карбовнича

По материалам Bohbot J. M., et al. PRISM study: Comparison of a nystatin-neomycin-polymyxin B combination with miconazole for the empirical treatment of infectious vaginitis. *Med Mal Infect.* 2019 May;49(3):194–201.

Можлива наявність підвищеної чутливості у пацієнтів до допоміжного компонента препарату олії соєвої. При застосуванні препарату можливі алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок, крапив'янку.
При вагінальному застосуванні аміноглікозидів іноді проявляються побічні реакції. Але у зв'язку з коротким рекомендованим терміном лікування препаратом ризик виникнення системних токсичних ефектів (наприклад, на нирки, органи слуху) є мінімальним.
Категорія відпуску. За рецептом.
Виробник. Виробник відповідальний за пакування, контроль і випуск серії: Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.
Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату.
Реєстраційне посвідчення ПОЛІЖИНАКС №UA/10193/01/01.
Наказ Міністерства охорони здоров'я України 29.12.14 № 1019.
ЗМІНИ ВНЕСЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 21.06.2018 № 1192.
Реєстраційне посвідчення ПОЛІЖИНАКС ВІРГО №UA/7254/01/01 Наказ Міністерства охорони здоров'я України 07.08.14 № 545.
ЗМІНИ ВНЕСЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 21.06.2018 № 1192.