



Свобода від інфекцій[#]



1 2 3⁺ курс лікування
бактеріального вагінозу

- в рамках інструкції для медичного застосування препарату Далацин вагінальні супозиторії
+ - супозиторії Далацину мають інший вигляд

ДАЛАЦИН[®]
оригінальний кліндаміцин

ДАЛАЦИН (кліндаміцин) супозиторії піхові по 100 мг у одному супозиторії; по 3 супозиторії у ламінованій фользі (стрипі) з 1 аплікатором у картонній коробці. Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання до застосування. Лікування бактеріального вагінозу. Спосіб застосування та дози. 1 супозиторій інтравагінально, перед сном, протягом 3 днів після. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини, ліносаміцину або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Далацин також протипоказаний пацієнтам, які мають у анамнезі коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків. Побічні ефекти. Грибкові інфекції та інфекції, спричинені кандидами, головний біль, біль у животі, діарея, нудота, блювання, свербіж (не в місці застосування), висипання, біль у боці, піелонефрит, дизурія, вульвовагінальний кандидоз, вульвовагінальний біль, вульвовагінальні порушення, вагінальні інфекції, вагінальні виділення, порушення менструального циклу, біль у місці застосування, свербіж (у місці застосування), місцевий набряк, біль, лихоманка, псевдомембранозний коліт (явище, характерне для всього класу антибактеріальних засобів). Особливості застосування. Перед або одразу після початку застосування препарату Далацин може виникнути необхідність у проведенні лабораторного аналізу на наявність інших збудників інфекцій, включаючи *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* та гонококи. Застосування препарату Далацин може призвести до надмірного росту нечутливих до препарату мікроорганізмів, зокрема дріжджів. Під час або після застосування антимікробних засобів можуть виникати симптоми, що вказують на псевдомембранозний коліт. Вплив препарату Далацин на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами відсутній або є незначним. Рекомендється з обережністю призначати Далацин пацієнтам із запальними захворюваннями кишечника, такими як хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт. Застосування впродовж 1 триместру вагітності не рекомендується, оскільки відсутні відповідні

добрі контрольовані дослідження щодо застосування препарату вагітним жінкам протягом цього періоду. За даними клінічних досліджень застосування препарату Далацин у лікарській формі для вагінального застосування жінкам протягом II триместру вагітності та системне застосування кліндаміцину фосфату впродовж II та III триместрів не призводило до розвитку вроджених аномалій. Далацин можна застосовувати у II та III триместрах вагітності тільки у разі явної необхідності. У період вагітності рекомендується вводити вагінальні супозиторії без використання аплікатора. Невідомо, чи проникає Далацин у грудне молоко після вагінального застосування. Необхідно розглянути можливість припинити годування груддю або перервати/утриматися від терапії препаратом Далацин, враховуючи перевагу грудного вигодовування для дитини та користь лікування для матері. Безпека та ефективність застосування препарату Далацин у формі вагінальних супозиторіїв у дітей, пацієнтів віком від 65 років, пацієнтів з порушенням функції нирок не встановлені. Як і при будь-яких вагінальних інфекціях, статеві контакти в період застосування препарату Далацин у формі вагінальних супозиторіїв не рекомендовані. Основа вагінальних супозиторіїв може послаблювати міцність латексних презервативів та протизапальних діафрагм. Не рекомендується застосовувати такі засоби впродовж 72 годин після лікування препаратом, оскільки їх протизапальна ефективність та захисні властивості від захворювань, що передаються статевим шляхом, можуть бути знижені. У період застосування препарату Далацин у формі вагінальних супозиторіїв не рекомендується використання інших виробів, призначених для інтравагінального введення (такі як тампони, засоби для спринцювання). Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Інформація про сумісне застосування з іншими препаратами для інтравагінального введення відсутня. Не рекомендується використовувати презервативи з латексу впродовж лікування препаратом Далацин у формі вагінальних супозиторіїв. При системному застосуванні кліндаміцину фосфат має властивості нейром'язового блокатора, що може посилити дію

інших нейром'язових блокаторів. Тому його слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які приймають такі засоби (див. розд. Інст. для заст. «Передозування» та «Фармакокінетика»). Фармакологічні властивості: Кліндаміцин В лінозамідний антибіотик, що пригнічує синтез білків бактерій, діючи на бактеріальні рибосоми. Кліндаміцин може діяти бактерицидно або бактеріостатично, що залежить від чутливості мікроорганізму та концентрації антибіотика. Умови відпуску: За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/11124/01/01 від 25.09.15 г. Наказ МОЗ України № 468 від 27.07.2015 р.; зі змінами, що внесені Наказом МОЗ України № 203 від 02.03.2017 р.

За додатковою інформацією звертайтеся у:
Представництво "Пфайзер Експорт Бі.Ві." в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амурська, 12.
Тел. (044) 391-60-50.

WUKDAL0217056



T. Haahr, H.O. Elbaek, R.J. Laursen, B. Alsbjerg, J.S. Jensen, P. Humaidan, Дания

Лечение нарушений микробиома влагалища перед использованием метода переноса замороженных эмбрионов

Краткий обзор длительной терапевтической эффективности оральных форм клиндамицина

Аномальный вагинальный микробиом (АВМ) или бактериальный вагиноз (БВ) могут крайне негативно сказаться на репродуктивных результатах в клинике экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Тем не менее перед тем как перейти к рандомизированным контролируемым исследованиям, целью которых будет изучение основных причин неудачи ЭКО и влияния патогенной микрофлоры на его результат, в первую очередь необходимо определить наиболее рациональную тактику лечения АВМ. На сегодняшний день применение большинства антибактериальных средств, в частности метронидазола, характеризуется слабым эффектом или полным отсутствием такового в отношении биопленок, образуемых патогенной микрофлорой, в том числе и при АВМ. Исходя из этого, особого внимания для дальнейших исследований заслуживает клиндамицин. В данной статье впервые будет рассмотрена длительная терапевтическая эффективность антибиотикотерапии клиндамицином при АВМ в клинике ЭКО с целью оценки влияния лечения на репродуктивные результаты.

На протяжении последних двух-трех десятилетий подходы к диагностике БВ основывались на критериях Амсея (рН >4,5, патологические вагинальные выделения, неприятный запах, наличие бактериальных клеток возбудителя в вагинальных мазках) либо на различных методах оценки результатов анализа вагинальных мазков, окрашенных по Граму, к которым относятся шкала Nugent и критерии Ison-Hay (Amsel et al., 1983; Nugent et al., 1991; Ison and Hay, 2002). На сегодняшний день молекулярные техники лабораторного анализа, направленные на выявление специфических возбудителей, таких как *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, являются более точными и информативными методами диагностики в сравнении с методикой окрашивания по Граму. К преимуществам метода молекулярного анализа также следует отнести высокую специфичность, меньшие затраты времени на проведение и, что немаловажно, возможность конкретной постановки диагноза «да/нет» (Menard et al., 2010; Dancu et al., 2013). Тем не менее количественный метод полимеразной цепной реакции (ПЦР, кПЦР) или методы секвенирования не так часто используются в клинической практике ЭКО, поскольку отсутствует единое мнение о применении данных методик при АВМ в сравнении с БВ. К тому же, с одной стороны, влияние АВМ на результат ЭКО еще недостаточно изучено, с другой — БВ хоть и считается фактором риска прерывания беременности и преждевременных родов, но доказать клинический эффект лечения БВ в отношении снижения риска акушерских осложнений не представляется возможным (Hay et al., 1994; Ralph et al., 1999; Donders et al., 2000; Haahr et al., 2016). Как следствие, скрининг БВ проводится редко, а его лечение является только симптоматическим, поэтому частота выявляемости данной патологии составляет всего 20% от числа всех случаев заболевания (Koumans et al., 2007). Учитывая то, что нарушения при БВ и АВМ во многом схожи, можно прийти к выводу, что стандартные схемы лечения (метронидазол и клиндамицин) первого также могут быть наиболее рациональным решением в лечении второго. Тем не менее не стоит забывать о низкой терапевтической эффективности метронидазола в отношении ликвидации основных возбудителей БВ, особенно в случае наличия биопленок, что неоднократно было доказано в исследованиях *in vivo* и *in vitro* (Nagaraja, 2008; Swidsinski et al., 2008). Таким образом, для изучения влияния лечения АВМ на исход ЭКО в рандомизированных клинических исследованиях вполне очевидным является выбор клиндамицина. Кроме того, как нам известно, на сегодняшний день не существует достоверных опубликованных данных о каком-либо влиянии длительного терапевтического эффекта антибиотикотерапии клиндамицином на репродуктивные результаты в клинике ЭКО у пациенток с диагностированным АВМ.

Клинический случай

В данном клиническом случае мы рассмотрим пример первого применения методики переноса замороженных эмбрионов у пары с двумя предшествующими неудачами свежих циклов ЭКО. Пациентка, 39 лет, имеет ребенка от предыдущего партнера от естественного зачатия, рожденного вследствие неосложненной беременности. В анамнезе пациентки с нынешним партнером зарегистрированы случаи самопроизвольного аборта (не подтвержден данными ультразвукового исследования), несостоявшегося выкидыша и самопроизвольного аборта на поздних сроках гестации (22-я неделя; трисомия 16-й пары хромосом). Все случаи потери беременности произошли после естественного зачатия. Индекс массы тела — 21 кг/м², не курит, злоупотребление алкоголем отрицает. Ранее пациентке был поставлен диагноз «микседема», заболевание успешно контролируется курсом лечения левотироксом в дозе 100 мкг/сут на протяжении

всего исследования. У мужа нормальное качество семени, хромосомных отклонений у пары по результатам скринингового обследования выявлено не было.

При обследовании рН влагалища составил 4, по оценке результатов влажностного мазка по шкале Nugent влажностная флора — без нарушений. Тем не менее при кПЦР-анализе было подтверждено наличие числа бактерий *G. vaginalis* выше порога нормы, наличие инфицирования штаммом *A. vaginae* отмечено не было. Пациентке назначено лечение пероральными формами клиндамицина в дозе 300 мг 2 р/сутки на протяжении 7 дней. К тому же она была проинструктирована самостоятельно производить забор мазков из влагалища при помощи самосборных вувовоагинальных тампонов. Следующий мазок в клинике был взят в день переноса эмбрионов для оценки эффективности краткосрочного курса лечения через 8 дней после последнего приема клиндамицина. Анализ длительного терапевтического эффекта был осуществлен через 4 мес. За все время лечения и вплоть до последующей консультации в клинике пациентка не сообщала о каких-либо нежелательных побочных явлениях.

В итоге нами была отмечена высокая терапевтическая эффективность пероральных форм клиндамицина как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе, которая проявлялась в быстрой эрадикации возбудителя *G. vaginalis* и отсутствии признаков реинфекции. По данным молекулярного лабораторного анализа, инвазия штаммом *Candida* spp. на протяжении всего периода исследования отмечена не была. Во время исследования мы обратили особое внимание на то, что антибактериальная терапия клиндамицином не оказывала какого-либо значимого негативного влияния на штамм лактобацилл — *Lactobacillus crispatus*.

Наряду с антибактериальной терапией пациентка также проходила курс гормональной терапии (аппликации пластыря, содержащего экзогенный эстроген, в дозе 100 мкг в 1-й день стимуляции овуляции, с последующим увеличением дозы до 400 мкг) для стимуляции роста эндометрия перед проведением переноса замороженных эмбрионов. Был осуществлен перенос blastocysts 4BV от второй стимуляции, однако по данным анализа уровня хорионического гормона человека (ХГЧ) наступление беременности на 14-й день после переноса эмбриона так и не было зарегистрировано. Предположительно, основной причиной неудачи ЭКО была анеуплоидия, поскольку, как известно, у женщин в возрасте около 40 лет euploidy составляют менее 40% от числа всех эмбрионов (Frasasiak et al., 2014). В итоге третья стимуляция овуляции с целью минимизировать пул ооцитов проводилась уже с применением короткого протокола с агонистом гонадотропин-рилизинг гормона, в результате которой было извлечено 7 ооцитов и получена одна blastocysta 6BV для криоконсервации. В день стимуляции был выполнен повторный анализ на наличие *G. vaginalis*, который оказался отрицательным. К сожалению, повторная попытка переноса замороженного эмбриона уже с 6BV blastocystой также не увенчалась успехом, а ХГЧ-тест также был отрицательным на 14-й день после применения данной методики ЭКО. Несмотря на хорошие показатели эффективности антибактериальной терапии, мы все же придерживаемся мнения, что наиболее вероятной причиной репродуктивной неудачи являлась анеуплоидия.

Обзор данных литературы и обсуждение результатов исследования

Выбор нами клиндамицина в качестве основного исследуемого антибактериального средства при АВМ основывается на данных множества клинических исследований. Как было показано в недавних клинических рекомендациях по лечению БВ во время беременности (Haahr et al., 2016), эффективная антибактериальная терапия БВ

с применением клиндамицина играет огромную роль в благоприятном исходе беременности.

Выбор таблетированной формы данного антибактериального средства был обусловлен тем, что пероральное применение, в отличие от внутривагинального, характеризуется более высокой системной концентрацией антибактериального агента в крови пациенток. И, что особенно важно, пероральные формы клиндамицина позволяют обеспечить более высокую концентрацию и в эндометрии, на поверхности которого, как правило, отмечается образование биопленок штаммом *G. vaginalis* (Levinson et al., 2005; Swidsinski et al., 2013).

В то же время применение клиндамицина имеет и определенные недостатки, к которым относится высокая антибактериальная восприимчивость *Lactobacillus* spp., в сравнении с метронидазолом. Минимальная антимикробная концентрация клиндамицина, при которой происходит угнетение около 90% штамма микроорганизмов (MIC90) для *L. crispatus*, составляет <4 мкг/мл (Melkumyan et al., 2015; Petrina et al., 2016). Учитывая это, неожиданностью для нас стало отсутствие каких-либо негативных эффектов в отношении жизнедеятельности штамма *L. crispatus* во время исследования. Одним из объяснений этого наблюдения может быть более высокий, чем обычно, MIC конкретного штамма *L. crispatus* у нашей пациентки. Тем не менее данное предположение противоречит существенному росту штамма *Lactobacillus jensenii*, отмеченному на последних этапах исследования, что может указывать только на вероятность формирования субингибирующих концентраций клиндамицина в различных вагинальных зонах, так как наличие высоких MIC у двух разных штаммов микроорганизмов является не только маловероятным, но и практически невозможным.

Учитывая низкий рН влагалища у пациентки на момент проведения исследования, можно также предположить, что в данных условиях антимикробная активность клиндамицина в отношении *L. crispatus* была попросту снижена. Так, к примеру, как было продемонстрировано в исследовании Lemaire и соавт., снижение показателя рН — с 7,4 до 5,5 — приводит к увеличению MIC клиндамицина в отношении *S. aureus* в целых 4 раза.

Следует также учитывать, что рН эндометрия составляет в среднем 7 независимо от того, какой именно штамм доминирует в микробиоме влагалища (Moreno et al., 2016). Соответственно, существует вероятность, что пероральные формы клиндамицина характеризуются антибактериальной активностью, достаточной для ликвидации биопленки и возбудителя (*G. vaginalis*) в полости матки, но не влияющей на жизнедеятельность штаммов лактобацилл. Что же касается выживаемости *Lactobacillus* spp. на фоне антибактериальной терапии клиндамицином при более высоких показателях рН, свойственных для БВ, изучение данного вопроса требует проведения дальнейших исследований.

В отношении дальнейших перспектив применения пероральных форм клиндамицина еще предстоит выяснить, какую именно выгоду пациентки с бесплодием могут получить от применения методов коррекции вагинального микробиома до проведения методик переноса замороженных эмбрионов. Однако следует помнить, что наличие у пациенток АВМ достоверно ассоциировано с плохим прогнозом репродуктивных результатов в клинике ЭКО (Haahr et al., 2016).

Выводы

В данном исследовании нами было доказано, что антибактериальная терапия с применением пероральных форм клиндамицина характеризуется высоким профилем терапевтической эффективности в отношении вагинальной инфекции *G. vaginalis* в клинике ЭКО как в краткосрочной, так и в длительной перспективе, и не оказывает угнетающего воздействия на нормальную микрофлору влагалища, представленную *Lactobacillus* spp. Это открытие может иметь важные положительные последствия для выбора оптимальных схем применения клиндамицина при АВМ у женщин, планирующих ЭКО.

Список литературы находится в редакции.

Haahr T., Elbaek H.O., Laursen R.J., Alsbjerg B., Jensen J.S., Humaidan P. Treatment of Abnormal Vaginal Microbiota before Frozen Embryo Transfer: Case-Report and Minireview to Discuss the Longitudinal Treatment Efficacy of Oral Clindamycin. Front. Physiol., 19 June 2017

Перевел с англ. **Антон Вовчек**

