©Коллектив авторов, 2020

И.Ю. ТОРШИН<sup>1,2</sup>, И.А. АПОЛИХИНА<sup>3,4</sup>, И.И. БАРАНОВ<sup>3</sup>, Н.И. ТАПИЛЬСКАЯ<sup>5,6</sup>, А.М. САВИЧЕВА<sup>5,6</sup>, О.А. ГРОМОВА<sup>1,2</sup>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ТИНИДАЗОЛА И ТИОКОНАЗОЛА В ЛЕЧЕНИИ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

<sup>1</sup>Институт фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, Москва, Россия 
<sup>2</sup>Центр хранения и анализа больших данных, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия 
<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>5</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup>ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Представлены результаты метаанализа клинических исследований по использованию препарата Гайномакс (стандартная доза — тиоконазол 100 мг, тинидазол 150 мг в виде суппозитория или крема) для терапии вульвовагинального кандидоза (ВВК), бактериального вагиноза (БВ) и трихомониаза (ТМ). В метаанализ включены 4 клинических исследования (n=209). Средний возраст пациенток составил 35±7 лет (95% ДИ 18-52), все паииентки применяли суппозитории/крем Гайномакс в стандартной дозе в течение 7 суток или в удвоенной дозе в течение 3 суток. Терапия препаратом Гайномакс значительно повышала шансы клинического излечения БВ (в 20 раз, относительный риск (ОР) 20,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 9,5-43,6), микробиологического излечения БВ (в 16 раз, *OP 15,5; 95% ДИ 7,6-31,5), излечения от ВВК (в 21 раз, OP 21,0; 95% ДИ 8,8-50,2) и ТМ (в 29 раз,* ОР 28,8; 95% ДИ 7,4-111,8). При анализе отдельных клинических симптомов установлены ассоциации между приемом препарата и статистически значимым снижением патологических вагинальных выделений (в 25 раз, ОР 0,04; 95% ЛИ 0,02-0,08), симптомов воспаления (в 33 раза, ОР 0,03; 95% ДИ 0,02-0,06) и покраснения (в 11 раз, ОР 0,09; 95% ДИ 0,06-0,15) в ходе лечения. Только в одном из четырех включенных в метаанализ исследований были описаны побочные эффекты (в объединенной выборке — для 3 из 209 пациенток), в остальных исследованиях побочных эффектов не отмечено. Таким образом, результаты данного метаанализа подтверждают высокую эффективность и безопасность интравагинального применения комбинации тинидазола и тиоконазола для лечения БВ, BBK u TM.

**Ключевые слова**: бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинальный кандидоз (ВВК), трихомониаз (ТМ), Гайномакс, суппозитории, метаанализ, доказательная медицина.

**Вклад авторов.** Торшин И.Ю.: математическая обработка результатов исследований, составление выборок и таблиц, редактирование; Аполихина И.А.: анализ полученных данных, написание текста рукописи; Баранов И.И.: сбор, анализ полученных данных; Тапильская Н.И.: сбор данных, анализ полученных данных; Савичева А.М.: сбор данных, анализ полученных данных; Громова О.А.: дизайн статьи, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке грантов РФФИ 18-07-01022 и 18-07-00929.

Для цитирования: Торшин И.Ю., Аполихина И.А., Баранов И.И., Тапильская Н.И., Савичева А.М., Громова О.А. Эффективность и безопасность комбинации тинидазола и тиоконазола в лечении вагинальных инфекций. Акушерство и гинекология. 2020; 4: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.

# I.YU. TORSHIN<sup>1,2</sup>, I.A. APOLIKHINA<sup>3,4</sup>, I.I. BARANOV<sup>3</sup>, N.I. TAPILSKAYA<sup>5,6</sup>, A.M. SAVICHEVA<sup>5,6</sup>, O.A. GROMOVA<sup>1,2</sup>

# THE EFFICACY AND SAFETY OF A COMBINATION OF TINIDAZOLE AND THIOCONAZOLE IN THE TREATMENT OF VAGINAL INFECTIONS

<sup>1</sup>Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center of Informatics and Management, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Big Data Storage and Analysis Center, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia <sup>3</sup>Acad. V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia <sup>5</sup>D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Saint Petersburg, Russia <sup>6</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

The paper gives the results from a meta-analysis of clinical trials using Gainomax (its standard dose is thioconazole 100 mg, tinidazole 150 mg as a suppository or cream) for the therapy of vulvovaginal candidiasis (VVC), bacterial vaginosis (BV), and trichomaniasis (TM). The meta-analysis included 4 clinical trials (covering 209 patients). The patients' mean age was 35±7 years (95% CI, 18-52); all the patients used Gainomax suppositories/cream at the standard dose for 7 days or double dose for 3 days. Gainomax therapy substantially increased the chances of clinical cure of BV (by 20 times; OR 20.4; 95% CI 9.5-43.6), microbiological cure of BV (by 16 times; OR 15.5; 95% CI 7.6-31.5), cures of VVC (by 21 times; OR 21.0; 95% CI 8.8-50.2) and TM (by 29 times; OR 28.8; 95% CI 7.4-111.8). Analyzing individual clinical symptoms revealed associations between drug use and a statistically significant reduction in pathological vaginal discharge (by 25 times; OR 0.04; 95% CI 0.02-0.08), inflammation symptoms (by 33 times; OR 0.03; 95% CI 0.02-0.06), and reddening (by 11 times; OR 0.09; 95% CI 0.06-0.15) during treatment. Only one of the four trials included in the meta-analysis described side effects (in 3 out of 209 patients in the entire sample), no side effects were noted in the remaining trials. Thus, the results of this meta-analysis confirm the high efficacy and safety of the intravaginal use of a combination of tinidazole and thioconazole for the treatment of BV, VVC, and TM.

**Keywords:** bacterial vaginosis (BV), vulvovaginal candidiasis (VVC), trichomoniasis (TM), Gainomax, suppositories, meta-analysis, evidence-based medicine.

**Author contributions.** Torshin I.Yu.: mathematical processing of the results of the trials; sample design and tabulation, editing; Apolikhina I.A.: analysis of the findings; writing the text of the article; Baranov I.I.: collection and analysis of the findings; Tapilskaya N.I., Savicheva A.M.: data collection; analysis of the findings; Gromova O.A.: design of the article; writing the text of the manuscript; review of publications on the topic of the article.

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

Financing. The investigation has not been supported by Russian Science Foundation Grants No. 18-07-01022 and 18-07-00929.

For reference: Torshin I.Yu., Apolikhina I.A., Baranov I.I., Tapilskaya N.I., Savicheva A.M., Gromova O.A. The efficacy and safety of a combination of tinidazole and thioconazole in the treatment of vaginal infections.

Akusherstvo i Ginekologiya. 2020; 4: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.

### Введение

Эффективное лечение бактериального вагиноза (БВ), вульвовагинального кандидоза (ВВК) и трихомониаза (ТМ) требует своевременной диагностики заболевания и назначения соответствующих антибактериальных/антигрибковых препаратов. Практический опыт показывает, что наиболее эффективным и безопасным является локальное применение таких препаратов, которое позволяет избежать побочных эффектов, возникающих при приеме внутрь. Своевременные диагностика и лечение БВ, ВВК, ТМ особенно важны у женщин репродуктивного возраста, т.к. вагинальные инфекции ассоциированы с повышенным риском воспаления шейки матки, невынашивания беременности, преждевременных родов [1, 2] и других заболеваний и осложнений женской репродуктивной сферы.

*БВ* (код по МКБ-10 N89 «Другие невоспалительные заболевания влагалища») сопровождается изме-

нениями в составе нормальной микробиоты влагалища (прежде всего, снижением количества или исчезновением лактобацилл, продуцирующих молочную кислоту, поддерживающую значения рН в физиологическом диапазоне — менее 4,5). Патогенез БВ включает ослабление барьерного иммунитета, ухудшение условий для выживания физиологической микробиоты влагалища, что способствует повышенной колонизации вагинального биотопа бактериями родов Gardnerella, Atopobium, Leptotrichia, Clostridia, Prevotella, Mobiluncus, Veillonella и др. Нередко БВ встречается в смешанной форме и может сопровождаться ВВК или ТМ [3].

Средствами выбора для терапии БВ являются антибиотики и антисептические препараты [4]. Однако более высокая эффективность лечения (и, в частности, профилактика рецидивов БВ) достигается при использовании комплексной терапии, включающей пребиотики (инулин, фруктоолигосахариды), лактобациллы (прежде всего, различные

штаммы *L. acidophilus*) и препараты, нормализующие окислительно-восстановительный потенциал влагалищной среды (молочная и аскорбиновая кислота и др.). Поскольку низкие значения рН (около 4,5) способствуют размножению лактобацилл и тормозят развитие условно-патогенной микрофлоры, то препараты, нормализующие рН, — важный компонент комплексной терапии БВ [5].

Использование антибактериальных, антигрибковых и антисептических препаратов наиболее оправдано в случае рецидивирующих вагинальных инфекций. Интравагинальное применение антибактериальных препаратов эффективно уже в первые дни лечения, при этом положительный терапевтический эффект может наблюдаться через неделю. В частности, препараты группы нитроимидазолов являются практически единственными средствами для лечения урогенитального ТМ. Препарат Гайномакс (суппозитории вагинальные или крем со стандартной дозой, содержащей 100 мг тиоконазола и 150 мг тинидазола) может использоваться для лечения БВ, ВВК и ТМ.

Ранее были проведены метаанализы по отдельным компонентам препарата Гайномакс, показавшие высокую терапевтическую эффективность этих веществ в лечении БВ. Например, в работе Henderson J.T. был проведен анализ 36 клинических исследований (n=1041) тиоконазола [6]. Во всех исследованиях тиоконазол назначался интравагинально в дозе 100 мг (1 суппозиторий/сут или 5 г/сут 2% крема) в течение 14, 6 или 3 дней. В 20 из 36 исследований было проведено сравнение эффективности тиоконазола и других имидазолов (клотримазола и эконазола) при местном лечении ВВК [6]. В настоящей статье представлены результаты метаанализа клинических исследований по использованию препарата Гайномакс для терапии БВ, ВВК и ТМ.

## Материалы и методы

Виды исследований. Все опубликованные и продолжающиеся клинические исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Гайномакс, в состав которого входят тиоконазол 100 мг и тинидазол 150 мг.

Участницы. Пациентки акушерско-гинекологических отделений с БВ, ВВК, ТМ или смешанными инфекциями, установленными по клиническим и микробиологическим критериям.

**Терапевтическое вмешательство.** Интравагинальное применение Гайномакса. Рассматривались два режима приема: 1 суппозиторий/сут (5 г/сут крема) в течение 7 суток или 2 суппозитория/сут (10 г/сут крема) в течение 3 суток.

Критерии оценки эффективности терапии. Клиническое излечение БВ оценивалось по критерию Амселя, микробиологическое излечение БВ — по критерию Нуджента. *Критерии Амселя оценивали*, если у пациентки выявлено не менее 3 из 4 критериев: 1) гомогенные серо-белые выделения; 2) рН вагинальных выделений более 4,5; 3) неприятный «аминовый» запах выделений при добавлении 10% КОН; 4) наличие «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании вагинальных выделений [7]. *Микробиологический критерий* Нуджента определяли по мазку, окрашенному по Граму, с оценкой соотношения разных морфотипов бактерий по 10-балльной шкале (менее 4 баллов — норма, от 7 до 10 баллов — БВ).

Поиск исследований. Была проведена серия поисков более 31 млн публикаций в базах данных EMBASE (более 33 млн), на российском портале ELIBRARY (19 млн), базе данных РГБ (для нахождения авторефератов и полных текстов соответствующих диссертационных работ) по запросам «Tinidazole AND Tioconazole» (в англоязычных базах данных) и «тинидазол и тиоконазол» (в русскоязычных базах данных).

Сбор и анализ данных. В ходе сбора и систематизации данных анализируемых исследований из текстов публикаций извлекалась информация о количестве, возрасте, поле, диагнозах пациентов в соответствующих группах, режиме приема препарата Гайномакс. Для каждого исследования из текста соответствующей статьи (и, при необходимости, посредством непосредственного контакта с авторами) извлекалась информация о демографических показателях (возраст, этническая группа), дозировке и длительности курса приема препарата. В группах участниц регистрировалось наличие таких показателей, как клиническое излечение БВ (по критериям Амселя), микробиологическое излечение БВ (по критерию Нуджента), микробиологическое излечение ВВК и ТМ, клиническая симптоматика БВ (наличие выделений, неприятного запаха, зуда, жжения, «ключевых» клеток, раздражение, воспаление, покраснение, боль, трещины) на начало и конец исследования. Также собиралась информация о побочных эффектах (металлический привкус во рту, тошнота, головокружение, головная боль, диарея, дисменорея, боли в области живота, аллергия на препарат и др.). В целом для каждой группы каждого исследования была собрана информация по 29 показателям.

Для оценки качества биомедицинских исследований были использованы критерии, сформулированные и апробированные в монографии [8]. Оценка каждого исследования проводилась несколькими экспертами, расхождения в оценке разрешались в ходе дискуссии. Когда это было возможно, были запрошены исходные таблицы данных, использованные для подготовки оригинальных публикаций, вошедших в метаанализ. Все исследования, удовлетворяющие критериям включения, были включены в первоначальный анализ.

**Критериями включения** исследований в метаанализ являлись: 1. лечение БВ с оценкой эффективности терапии по указанным выше критериям; 2. использование Гайномакса (тиоконазол 100 мг, тинидазол 150 мг); 3. дозировка 1 вагинальный суппозиторий/крем (5 г/сут крема) в течение 7 суток или дозировка 2 вагинальных суппозитория/крем (10 г/сут) — 3 суток; 4. использование препарата в составе монотерапии.

Метаанализ был проведен с использованием модели фиксированных эффектов. Сводные стати-

стические данные о дихотомических переменных представлены в виде относительного риска (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ); статистические данные для непрерывных переменных представлены в виде взвешенной разности средних с 95% ДИ. Использовали авторский пакет программ MEDSTUDY, предназначенный для интеллектуального анализа биомедицинских данных [9]. Визуализация результатов метаанализа проводилась с использованием апплета, специально разработанного для электронных таблиц MS Excel.

## Результаты и обсуждение

В результате поиска литературы было найдено 13 публикаций (10 – в отечественной медицинской литературе и 3 – в зарубежной), среди которых – 5 клинических исследований, в которых изучались эффекты комбинации тинидазола и тиоконазола в терапии БВ. Сформулированным критериям включения соответствовали 4 исследования: Садауап, 2009 [10], Farah, 1987 [11], Leitzke, 1989 [12] и Каткова, 2019 [13]. Исследование (Волков, 2019) [14] было исключено, т.к. в работе не представлены количественные результаты клинического и микробиологического излечения (несоответствие критерию включения 1). Кроме того, в исследовании [14] препарат Гайномакс использовался в лечении БВ у женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями высокой степени в период подготовки к хирургическому вмешательству. Поэтому включение данной группы пациенток существенно повысило бы клиническую неоднородность объединенной выборки.

Гайномакс использовали в двух интравагинальных лекарственных формах (крем или суппозитории). Предварительное рассмотрение результатов 4 исследований, взятых в метаанализ, показало, что обе лекарственные формы проявляют сравнимую эффективность. Кроме того, в рассматриваемых исследованиях суппозитории/крем Гайномакс использовались в стандартной дозе в течение 7 суток или в удвоенной дозе в течение 3 суток [10, 13]. Терапевтическая эффективность обоих режимов использования препарата также была сопоставимой. Например, в исследовании [13] эффективность через 8-10 дней составила 83,3% для 7-дневного режима и 78,6% — для 3-дневного режима. Поэтому в метаанализ были взяты данные всех четырех клинических исследований (n=209, возраст  $35\pm7$  лет; 95% ДИ 18-52) без различий между двумя лекарственными формами и 3/7-дневным режимом терапии (табл. 1).

Выбор групп сравнения. Включенные в метаанализ исследования являлись открытыми клиническими без группы сравнения. Заметим, что формирование «чистой» группы контроля затруднено по очевидным этическим соображениям (т.к. при этом подразумевается фактически исследование течения БВ/ВВК/ТМ без лечения пациенток). Выбор «плацебо» представляет собой отдельную трудность, т.к., например, витамин С или молочная кислота не могут рассматриваться как плацебо. Оба вещества являются патогенетическими средствами лечения БВ, способствующими нормализации рН и росту лактобацилл [1]. Аскорбиновая кислота, кроме того, также тормозит формирование биопленок патогенных бактерий [2]. Наиболее целесообразным было бы использование двух контрольных групп — только тиоконазола (100 мг/сут) либо только тинидазола (150 мг/сут). Однако таких данных нет вследствие очевидных технических трудностей: введение таких контрольных групп требует изготовления специальных суппозиториев или образцов крема для интравагинального введения именно с такими дозировками.

Для обоснованного введения однородного контроля необходимо учесть «стандартную» динамику течения БВ без фармакотерапии. Клинический опыт показывает, что без активной фармакотерапии симптоматика БВ сохраняется в течение нескольких месяцев. Например, в работах [15, 16] показано, что симптоматика БВ может сохраняться до полутора лет и в среднем составлять 8—10 недель.

Поэтому в настоящей работе для сравнения были использованы условные «группы плацебо», равные по числу пациентов соответствующим группам пациентов, получавших терапию препаратом Гайномакс. При формировании этих условных групп плацебо мы считали, что положительная клиническая динамика может встречаться у 30% пациенток (что соответствует обычному эффекту плацебо) [17]. Поскольку БВ, ВВК, ТМ могут протекать без ремиссии в среднем 8-10 недель, то спонтанная клиническая ремиссия БВ (и тем более ВВК и ТМ) крайне маловероятна в течение 3-7 суток исследования и, в соответствии с распределением продолжительности симптоматики БВ, не превышает 5%. Соответственно, мы утверждаем, что оценка эффекта плацебо в 30% существенно переоцени-

Таблица 1. Исследования, включенные в настоящий метаанализ (п – число пациенток с БВ, ВВК, ТМ)

Исследование	Этническая группа	n	БВ, <i>п</i>	BBK, n	TM, n
Cagayan, 2009	филиппинки	24	24	0	0
Farah, 1987	бразильянки	60	20	20	20
Leitzke, 1989	бразильянки	60	20	20	20
Каткова, 2019	русские	65	40	25	0
Bcero	-	209	434	266	60

вает вероятность спонтанной ремиссии БВ, BBK или TM.

Проведены анализы ассоциаций между приемом Гайномакса и риском 14 патологических состояний (см. Методы). Терапия препаратом Гайномакс значительно повышала шансы клинического выздоровления при БВ (ОР 20,4; 95% ДИ 9,5-43,6), выздоровления при БВ по данным микробиологического исследования (ОР 15,5; 95% ДИ 7,6-31,5), выздоровления при ВВК (ОР 21,0; 95% ДИ 8,8-50,2) и ТМ (ОР 28,8; 95% ДИ 7,4—111,8). При анализе отдельных клинических симптомов установлены ассоциации между приемом препарата и статистически значимым снижением патологических вагинальных выделений (ОР 0,04; 95% ДИ 0,02-0,08), признаков воспаления (ОР 0,03; 95% ДИ 0,02-0,06) и гиперемии слизистой влагалища (ОР 0,09; 95% ДИ 0,06-0,15) в динамике лечения. Только в одном из четырех включенных в метаанализ исследований были описаны побочные эффекты (в объединенной выборке – для 3 из 209 пациенток).

При использовании Гайномакса в течение одной недели подавляющее большинство пациенток (в среднем по выборке — 91%) достигали клинического излечения БВ в соответствии с критериями

Амселя (4 исследования n=209, OP 20,39; 95% ДИ 9,54-43,57, P=1,21E-16, рис. 1).

Достижение клинической ремиссии сопровождается значительным снижением частоты встречаемости таких симптомов, как патологические выделения, неприятный запах и зуд. Патологические выделения из половых путей женщин являются наиболее частой причиной обращения пациенток и самым частым симптомом вульвовагинальных инфекций (БВ, ВВК, ТМ и аэробный вагинит). Метаанализ указал на существенное (в 25 раз) снижение шансов наличия у пациентки выделений после терапии Гайномаксом (3 исследования, n=185, OP 0,04; 95% ДИ 0,02–0,08, P=3,2E-24, рис. 2).

Метаанализ также подтвердил существенное (в 33 раза) снижение частоты встречаемости симптомов воспаления (3 исследования, n=185; OP 0,03; 95% ДИ 0,02-0,06, P=1,36E-34, рис. 3) и гиперемии слизистой влагалища - в 11 раз (3 исследования, n=185; OP 0,09; 95% ДИ 0,06-0,15, P=1,35E-22, рис. 4).

Положительная клиническая динамика терапии БВ вагинальными суппозиториями Гайномакс, отражаемая в соответствии с отдельными симптомами и с критериями Амселя, сопровождалась статистически значимым улучшением данных микроскопическо-

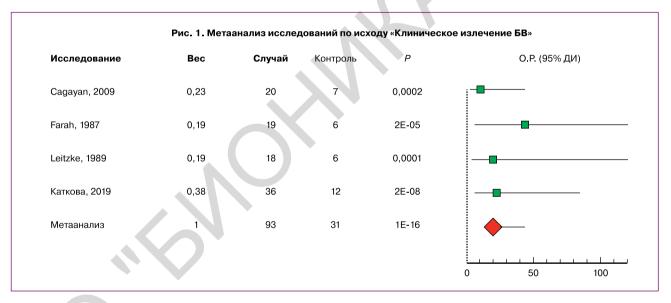


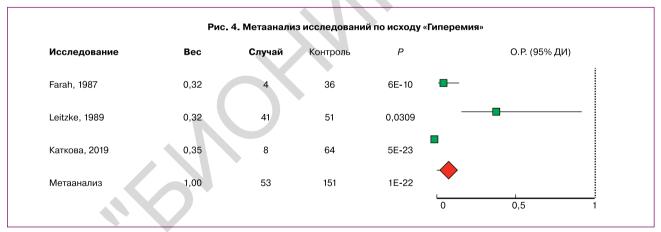
Рис. 2. Метаанализ исследований по исходу «Выделения»							
Исследование	Вес	Случай	Контроль	P	О.Р. (95% ДИ)		
Farah, 1987	0,58	28	59	2E-10	•		
Leitzke, 1989	0,58	44	58	0,0003	-		
Каткова, 2019	0,63	12	60	5E-23	•		
Метаанализ	1,78	84	177	3E-24	<b>_</b>		
					0 0,5	1	

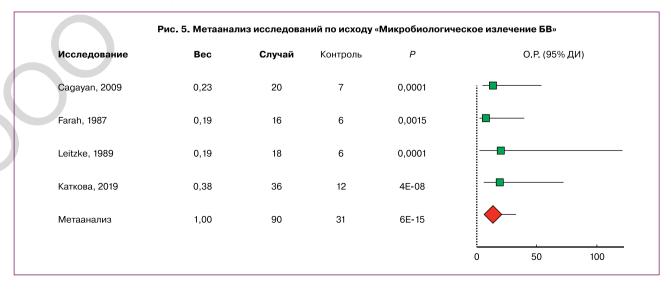
го исследования по Нудженту при лечении БВ (4 исследования, n=209; ОР 15,1; 95% ДИ 7,64—31,47, P=5,78E-15, рис. 5). Кроме того, метаанализ подтвердил эффективность препарата для лечения ВВК и ТМ.

ВВК, диагнозы ВЗ7.3 Кандидоз вульвы и вагины N77.1 Вагинит, вульвит и вульвовагинит при инфекционных и паразитарных болезнях по МКБ-10, — инфекционная болезнь с поражением кожи вульвы и слизистой оболочки влагалища, вызванная дрожжеподобными грибами рода Candida, причем на долю Candida albicans приходится до 90%

случаев. С клинической точки зрения, неосложненным BBK считается впервые выявленный или спорадически (менее 4 раз в год) возникающий BBK с умеренными проявлениями вагинита без сопутствующих факторов риска, сопровождающийся снижением иммунитета (цитостатики, глюкокортикоиды). Осложненный BBK характеризуется наличием выраженной симптоматики (гиперемия слизистой влагалища, отек, изъязвления, трещины слизистой и др.) и рецидивирующим течением (4 и более рецидивов в год).







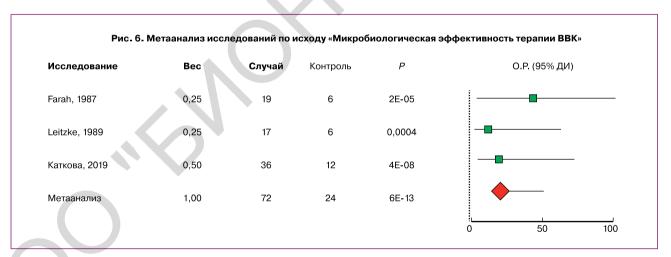
Несмотря на типичную клиническую картину ВВК, ни один из симптомов и признаков не является патогномоничным (зуд, жжение, болезненность, выделения, дизурия, отечность, гиперемия слизистой оболочки влагалища, трещины кожных покровов, атрофия и др.). Поэтому для установления диагноза ВВК следует использовать лабораторные методы, в том числе микроскопическое исследование вагинальных выделений с окрашиванием препаратов по Граму и метиленовым синим (обнаружение дрожжевых почкующихся клеток и псевдомицелия дрожжеподобных грибов), культуральное исследование с выделением и идентификацией кандид и молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК/РНК Candida spp.

Рекомендуемые схемы лечения ВВК (IUSTI, 2018; РОАГ, 2019) включают пероральные препараты (флуконазол, итраконазол) и интравагинальное лечение (клотримазол, тиоконазол, эконазол, тимидазол, бутоконазол, терконазол). Метаанализ подтвердил микробиологическую эффективность интравагинального применения комбинации тиоконазола и тинидазола в составе Гайномакса в терапии ВВК (3 исследования; n=185; OP 21,00; 95% ДИ 8,77-50,28, P=5,88E-13, рис. 6).

Настоящий метаанализ подтвердил статистически значимое повышение шансов микробиологической эффективности лечения трихомониаза (в 28 раз, 2 исследования; n=37; OP 28,78; 95% ДИ 7,41—111,8, P=3,35E-07, рис. 7). TM (трихомонадная инфекция, передаваемая половым путем, диагнозы

группы А59 Трихомоноз по МКБ-10) - инфекционное заболевание мочеполовых органов, вызываемое Trichomonas vaginalis. В 50-75% случаев урогенитальный трихомоноз протекает бессимптомно, инкубационный период в среднем равен 4-28 дням. Trichomonas vaginalis вызывает до 25% случаев вагинита и сопровождается специфическими гнойными пенистыми выделениями, рН>4,5 (70% случаев), точечными геморрагиями шейки матки (25% случаев) и наличием подвижных трихомонад при микробиологическом исследовании (50-75%) случаев). Для диагностики используются световая микроскопия нативного или окрашенного метиленовым синим мазка (характеризуется низкой чувствительностью -40-70%), культуральный метод с выделением подвижных трихомонад (чувствительность 95%) и ПЦР-диагностика (чувствительность и специфичность близки к 100%) [3].

В ходе метаанализа собрана информация о побочных эффектах, которые встречались у пациенток, получавших Гайномакс (металлический привкус во рту, тошнота, головокружение, головная боль, диарея, дисменорея, боли в области живота, аллергия на препарат, жжение и др.). Во всех исследованиях, включенных в метаанализ, серьезные побочные эффекты отсутствовали. Незначительные побочные эффекты были отмечены только в работе Leitzke (1989) [12] у 3 пациенток, у 2 из которых отмечалась невыраженная аллергия, а у одной — локальное жжение в месте введения препарата. В остальных работах не выявлено ни одного случая нежелательных явлений во время терапии. Заметим также, что



Исследование	Bec	Случай	Контроль	Р	О.Р. (95% ДИ)		
Farah, 1987	0,50	19	6	2E-05			
Leitzke, 1989	0,50	18	6	0,0001			
Метаанализ	1,00	37	12	3E-07			

побочные реакции и осложнения не наблюдались и в работе (Волков, 2019) [14], не включенной в метанализ. Также следует подчеркнуть, что отсутствие групп плацебо-сравнения затрудняет оценку взаимосвязи этих эффектов с приемом препарата.

#### Заключение

В статье представлены результаты метаанализа клинических исследований по использованию препарата Гайномакс (комбинация 100 мг тиоконазола и 150 мг тинидазола). В метаанализ вошли данные 4 клинических исследований (n=209). Средний возраст пациенток составил 35 $\pm$ 7 лет (95% ДИ 18-52). Пациентки применяли суппозитории/крем Гайномакс в течение 7 суток (стандартная доза) или 3 суток (двойная доза).

Терапия препаратом Гайномакс значительно повышает шансы клинического выздоровления при БВ (в 20 раз, ОР 20,4; 95% ДИ 9,5–43,6), микробиологической эффективности терапии БВ (в 16 раз, ОР 15,5; 95% ДИ 7,6–31,5), излечения от ВВК (в 21 раз, ОР 21,0; 95% ДИ 8,8–50,2) и от ТМ (в 29 раз, ОР 28,8; 95% ДИ 7,4–111,8). При анализе отдельных клинических симптомов установлены ассоциации между приемом препарата Гайномакс и статистически значимым снижением частоты патологических выделений из влагалища (ОР 0,04; 95% ДИ 0,02–0,08), симптомов воспаления (ОР 0,03; 95% ДИ 0,02–0,06) и гиперемии слизистой влагалища (ОР 0,09; 95% ДИ 0,06–0,15) в динамике лечения.

Только в одном из четырех исследований были описаны незначительные побочные эффекты. В целом по объединенной выборке побочные эффекты отмечались у 3 из 209 пациенток и не приводили к необходимости прекращения терапии. Таким образом, результаты метаанализа демонстрируют высокую эффективность и безопасность интравагинального применения комбинации тиоконазола и тинидазола в составе Гайномакса для лечения БВ, ВВК и ТМ.

## Литература/References

- Громова О.А., Торшин И.Ю., Гарасько Е.В. Физиологические и молекулярные механизмы топического воздействия аскорбиновой кислоты на вагинальную флору. Гинекология. 2010; 12(5): 9-15. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Garas'ko E.V. Fiziologicheskie i molekulyarnye mekhanizmy topicheskogo vozdeistviya askorbinovoi kisloty na vaginal'nuyu floru. Gynecology/Ginekologiya. 2010; 12(5): 9-15. in Russian).]
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Гарасько Е.А. Молекулярные механизмы разрушения бактериальных пленок при топическом применении аскорбиновой кислоты. Гинекология. 2010; 12(6): 12-7. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Garas'ko E.A. Molekulyarnye mekhanizmy razrusheniya bakterial'nykh plenok pri topicheskom primenenii askorbinovoi kisloty. Gynecology/Ginekologiya. 2010: 12(6): 12-7. in Russian).]
- Plourd D.M. Practical guide to diagnosing and treating vaginitis. Medscape Womens Health. 1997; 2(2): 2.
- Карапетян Т.Э., Муравьева В.В., Анкирская А.С., Любасовская Л.А., Припутневич Т.В. Возможности лечения оппортунистических инфекций влагалища во врея беременности. Гинекология. 2017; 19(6): 11-5. [Karapetyan T.E., Muravieva V.V., Ankirskaya A.S., Lyubasovskaya L.A.,

- Priputnevich T.V. Opportunities for treating opportunistic vaginal infections during pregnancy. Gynecology/Ginekologiya. 2017; 19(6): 11-5. in Russian).]
- Бадикова Н.С., Кира Е.Ф. Эффективная и безопасная монотерапия интравагинальными суппозиториями Гайномакс и Вагинорм С. Медицинский вестник Юга России. 2014; 2: 30-3. [Badikova N.S, Kira E.F. Effective and safe monotherapy with intravaginal neo-penotran forte and Vaginorm C suppositories. Medical Herald of the South of Russia/Meditsinskii vestnik Yuga Rossii. 2014; (2): 30-3. in Russian).] https://dx.doi.org/10.21886/2219-8075-2014-2-30-33.
- Henderson J.T., Neilson W., Wilson A.B., Jevons S. Tioconazole in the treatment of vaginal candidiasis. An international clinical research program. Gynakol. Rundsch. 1983; 23(Suppl. 1): 42-60.
- Kükner S., Ergin T., Ciçek 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.
- Torshin I. Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. New York, USA: Nova Biomedical Books: 2007.
- Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Громова О.А., Тетруашвили Н.К., Коденцова В.М., Малявская С.И., Гришина Т.Р., Калачева А.Г., Мозговая Е.В., Захарова И.Н., Галустян А.Н., Семенов В.А., Громов А.Н., Лебедев А.В., Керимкулова Н.В., Лапочкина Н.П., Никифорова Н.В., Назаренко О.А., Богачева Т.Е., Федотова Л.Э., Гоголева И.В., Жидоморов Н.Ю., Фролова Д.Е., Рубашкина А.Н., Серов В.Н. Метрический анализ данных по взаимосвязям между показателями микронутриентной обеспеченности и состоянием здоровья женщин 18-45 лет. Медицинский алфавит. 2018; 2(21): 10-20. [Torshin I.Yu., Limanova O.A., Gromova O.A., Tetruashvili N.K., Kodentsova V.M., Malyavskaya S.I., Grishina T.R., Kalacheva A.G., Mozgovaya E.V., Zakharova I.N., Galustyan A.N., Semenov V.A., Gromov A.N., Lebedev A.V., Kerimkulova N.V., Lapochkina N.P., Nikiforova N.V., Nazarenko O.A., Bogacheva T.E., Fedotova L.E., Gogoleva I.V., Zhidomorov N.Yu., Frolova D.E., Rubashkina A.N., Serov V.N. Metric analysis of data on relationship between indicators of micronutrient provision and state of health of women aged 18-45 years. Medical alphabet/Meditsinskii alfavit. 2018; 2(21): 10-20. in Russian).]
- 10. Cagayan S., Bravo S.L., Fallarme A. Randomized, single-blind, one-centre trial comparing the efficacy, safety and acceptability of 3-day versus 7-day treatment of GYNOMAX® (150 mg tinidazole/100 mg tioconazole) vaginal ovules in vaginitis treatment. In: The 3rd Asia Pacific Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology & Infertility. Beijing, China. November 12-15, 2009.
- Farah C.H., D'Elia E., Trabulsi L.R. Use of tinidazole/tioconazole combination in the treatment of vaginal infections caused by Trichomonas, Gardnerella vaginalis or Candida albicans. J. Bras. Ginecol. 1987; 97(1-2): 43-7.
- Leitzke G., Focchi J., Reitzfeld G. et al. Open non-comparative study of Tioconazole/ Tinidazole vaginal cream in the treatment of vaginal infections due to Trichomonas vaginalis, Candida albicans and or Gardnerella vaginalis. J. Bras. Ginecol. 1989: 99(7): 303-7.
- 13. Каткова Н.Ю., Гусева О.И., Качалина О.В., Сошников А.В., Мальшев В.В., Заславская М.И., Сергеева А.В. Лечение вагинитов при беременности. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 00–00. [Katkova N.Yu., Guseva O.I., Kachalina O.V., Soshnikov A.V., Malyshev V.V., Zaslavskaya M.I., Sergeeva A.V. Treatment of vaginitis during pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and gynecology. 2020;4: (In Russian)]. https://dx.doi. org/10.18565/aig.2020.4.
- 14. Волков В.Г., Захарова Т.В. Оптимизация предоперационной подготовки женщин с цервикальными неоплазиями высокой степени, РМЖ. Мать и дитя. 2019; 2(3): 243-6. [Volkov V.G., Zakharova T.V. Improving preoperative management of women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Russian Journal of Woman and Child Health/RMZh. Mat' i ditya. 2019; 2(3): 243-6. in Russian).]
- Peixoto F., Camargos A., Duarte G., Linhares I., Bahamondes L., Petracco A. Efficacy and tolerance of metronidazole and miconazole nitrate in treatment of vaginitis. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2008; 102(3): 287-92. https://dx.doi. org/10.1016/j.ijgo.2008.04.014.

16. Cagayan S., Bravo S., Fallarme A., Sison O., Gabaldon M. Randomized, single-blinded comparison of efficacy, safety and tolerability of metronidazole 750mg-miconazole 200mg vaginal suppository vs. metronidazole 500mg-nystatin 100,000 IU vaginal suppository in the treatment of bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis, and mixed vaginal infections. Philippine Journal of Obstetrics and Gynecology(PJOG). 2015; 39(3): 14-21.

 Zion S.R., Crum A.J. Mindsets Matter: A new framework for harnessing the placebo effect in modern medicine. Int. Rev. Neurobiol. 2018; 138: 137-60. https://dx.doi.org/10.1016/bs.irn.2018.02.002.

> Поступила 08.04.2020 Принята в печать 17.04.2020 Received 08.04.2020 Accepted 17.04,2020

#### Сведения об авторах:

Торшин Иван Юрьевич, к.ф-м.н., к.х.н., с.н.с. Институт фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, с.н.с. Центра хранения и анализа больших данных, МГУ. Тел.: +7 (499) 135-24-89. E-mail: tiy135@ccas.ru. Scopus Author ID: 7003300274, РИНЦ SPIN-код: 1375-1114, Author ID: 54104, ORCID 0000-0002-2659-7998, WOS ID C-7683-2018. Адрес: 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42.

Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. 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: i\_apolikhina@oparina4.ru.

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

Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научноисследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии ин. Д.О. Отта», профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ. Тел.: +7 (921) 933-61-26. E-mail: tapnatalia@yandex.ru. Author ID РИНЦ: 3605-0413, Author ID Scopus: 23013489000, Reseacher ID WoS: A-7504-2016, ORCID 0000-0001-5309-0087, индивидуальный номер ученого в тар of science: 00052162. Адрес: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Савичева Алевтина Михайловна, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующая отделом медицинской микробиологии ФГБНУ «Научноисследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ. Тел.: +7 (921) 944-15-47. E-mail: savitcheva@mail.ru. Researcher ID WoS P-6788-2015; Author ID Scopus 6602838765; Author ID РИНЦ 8007-2630; ORCID 0000-0003-3870-5930.

Адрес: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Баранов Игорь Иванович, д.м.н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ службы научно-организационного обеспечения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: i\_baranov@oparina4.ru. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф., в.н.с., научный руководитель Института фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, в.н.с. Центра хранения и анализа больших данных, МГУ. Тел.: +7 (916) 108-09-03 E-mail: unesco.gromova@gmail.com, caйт: pharmacoinformatics.ru; http://bigdata-mining.ru. РИНЦ SPIN-код: 6317-9833, Author ID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812, ORCID 0000-0002-7663-710X, WOS ID J-4946-2017. Adpec: 119333, Москва, ул. Вавилова, д. 42.

#### About the authors:

Ivan Y. Torshin, Cand. Phys.-Math. Sci., Cand. Chem. Sci.; Senior Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center of Informatics and Management, Russian Academy of Sciences; Senior Researcher, Big Data Storage and Analysis Center, Moscow State University Tel.: +7(499)135-24-89. E-mail: tiy135@ccas.ru. Scopus Author ID: 7003300274, RSCI SPIN Code: 1375-1114 Author ID: 54104, ORCID 0000-0002-2659-7998, WOS ID C-7683-2018. 42, Vavilov St., Moscow 119333, Russia Inna A. Apolikhina, MD, Head, Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, Acad. V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia. Tel.: +7 (985) 410-08-11. E -mail: i\_apolikhina@oparina4.ru. 4. Academician Oparin St., Moscow 117997, Russia

Natalia I. Tapilskaya, DM; Professor, Leading Researcher, Department of Assisted Reproductive Technologies, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology; Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Tel.: +7(921)933-61-26. E-mail: tapnatalia@yandex.ru. RSCI Author ID: 3605-0413, Scopus Author ID: 23013489000,

WoS Researcher ID: A-7504-2016, ORCID 0000-0001-5309-0087. ORCID: 0000-0001-5309-0087. Individual scientist number in map of science: 00052162.

3, Mendeleevskaya Line, Saint Petersburg 199034, Russia

Alevtina M. Savicheva, MD; Professor, Honored Scientist of the Russian Federation; Head, Department of Medical Microbiology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology; Head, Department of Clinical Laboratory Diagnosis, Faculty for Postgraduate and Advanced Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Tel.: +7(921)944-15-47. E-mail: savitcheva@mail.ru. WoS Researcher ID P-6788-2015; Scopus Author ID 6602838765; RSCI Author ID 8007-2630; ORCID 0000-0003-3870-5930.

3, Mendeleyevskaya Line, Saint Petersburg 199034, Russia; 2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

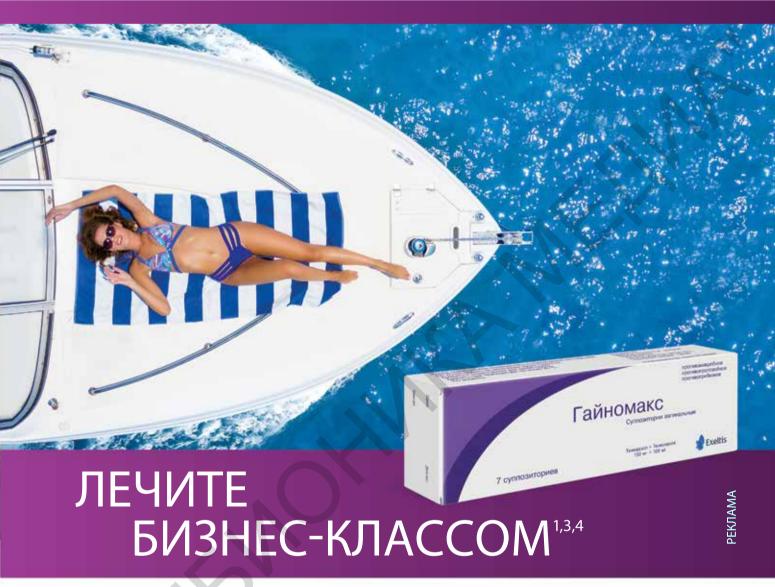
Igor I. Baranov, MD, Professor, Head, Department for Scientific and Educational Programs, Scientific Organizational Support Service, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia. E-mail: i\_baranov@oparina4.ru. 4, Academician Oparin St., Moscow 117997, Russia Olga A. Gromova, MD; Professor, Leading Researcher, Research Supervisor, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center of Informatics and Management, Russian Academy of Sciences; Leading Researcher, Big Data Storage and Analysis Center, Moscow State University, Tel.: +7(916)108-09-03.

E-mail: unesco.gromova@gmail.com. Website: pharmacoinformatics.ru; http://bigdata-mining.ru. RSCI SPIN Code: 6317-9833,

Author ID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812, ORCID 0000-0002-7663-710X, WOS ID J-4946-2017. 42, Vavilov St., Moscow I 19333, Russia

# Гайномакс





## 3 ДНЯ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ<sup>1\*</sup>



Единственная вагинальная форма тинилазола в России



Антибактериальное, противогрибковое, противопротозойное действие<sup>1</sup>



Короткий курс повышает

- Инструкция по применению Гайномакс® ЛП-000007 от 20.10.20
   http://ork.coemingdray.ru/GPLS acrys?RogNumber=8MapR=8cd08
- 2. http://grkrosminzdrav.ru/GRLS.aspx?Reg/Mumber=&MnnR=%d0%a2%d0%b8%d0%b8%d0%b8%d0%b8%d0%b6%d0%b8%d0%b8%d0%bb8%d0%
- Адаптировано из: А. Л. Тихомиров. Эффективная локальная терапия вагинальных болей // Гинекология. 2015. № 4. С. 54–5.

CDC 2015. Guidelines Centers for Disease Control and Prevention, 2015,1-140:7
 \* Δημτορμάτωρμας σχολό πρωγραμμας

Торговое название: Гайномакс". Регистрационный номер: ЛП-000007 от 20.10.2015. МНН: тинидазол - тиоконазол . Лекарственная форма: суппозитории вагинальные. Состав: каждый суппозиторий содержит активные вещества – тинидазол 150 мг и тиоконазол 100 мг. Фармакотерапевтическая группат отновномиробное средство, комбинированимсробное и противопротовойное средство, средство). Код ATX: Go1AF20. Показания к применению: лечение вагинита, вызванного возбудителями родов Candida. Trichomonas и Gardnerella (вагинальный кандидоз, трихомонадный вульвовагинит, а также микст-инфекцией. Противопоказания: повышенная чувствительность к тинидазолу, тиоконазолу и другим компонентам препарата; органические заболевания нервной системы в настоящее время или в анамнезе, лейкоз, нарушение гемопоэза; при беременности в Ттриместре, во II и III триместрах применение препарата возможнью, если потенциальная польза для матери превосходия возможный риск для плюда; грудное вскармливание; детский возраст до 18 лет. Способ примения и дозы: интравагинально. Препарат применяют по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в день (утром и на ночь) в течение 3 дней. Побочные действия. Местные реакции: редко – отко, раздражение спизистой оболоки влагалища, чувство жжения, зуд влагалища. Со стороны нервной системы: редко – токо, ругомия емотсь. Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, крапивница, очень редко – отко, ром съм оболоки влагалища, учрство жжения, зуд влагалища, очень редко – отко, ром съм оболоки влагалица, учрство жжения, зуд влагалища, очень редко – отко, ром оболоки влагалица, учрство жжения, зуд влагалища, очень редко – отко, ром оболоки влагалица, учрство жжения, зуд влагалища, очень редко – отко, ром оболоки влагалица, учрство жжения, зуд влагалища, очень редко – отко, ром оболоки влагалица, учрство жжения, зуд влагалища, очень редко – отко, ром оболоки влагалица, учрство жжения, зуд влагалица, очень редко – отко, ром оболоки влагалица, учрство жжения, зуд влагалица в применения и применения и предко на применения предко на предко на примен

#### Gyn/RU/062019/33

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

OOO «Ацино Рус», 127055, г. Москва, ул. Палиха, д.10 стр. 3, оф. 2.1. Тел. + 7 (495) 502 9247, e-mail: info\_rus@acino.swiss, safety\_rus@acino.swiss Организация, принимающая претензии по препарату Гайномакс на территории РФ: Представительство компании Эксэлтис Хелскеа», С.Л., 119049, Россия, г. Москва, Якиманский пер., д. 6. Телефон + 7 (495) 648 3947, contact.Moscow@exeltis.com

имеются противопоказания. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по препарату